

# **Tuberkuloseinfektion bei HIV-infizierten Patienten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Michael Stefan Kowar  
aus Dernbach

2008

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Rockstroh
2. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Grohé

Tag der Mündlichen Prüfung: 17.01.2008

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>3</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
1.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG VON HIV/AIDS .....	5
1.2 KRANKHEITSVERLAUF .....	5
1.3 HISTORIE UND SYSTEMATIK DER TUBERKULOSE.....	8
1.4 DIE KOMBINATION VON TUBERKULOSE UND DEM HI-VIRUS .....	9
1.5 EPIDEMIOLOGIE.....	9
1.6 THEMA UND FRAGESTELLUNG.....	11
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>12</b>
2.1 DER DATENERHEBUNGSBOGEN .....	12
2.2 LABORPARAMETER .....	17
2.3 STATISTIK.....	18
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>19</b>
3.1 ALLGEMEINE DATENERHEBUNG ÜBER DAS PATIENTENGUT.....	19
3.2 HIV-ERKRANKUNG .....	21
3.3 TUBERKULOSE-ERKRANKUNG .....	28
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>55</b>
4.1 EPIDEMIOLOGIE UND TRANSMISSIONSRISIKO .....	55
4.2 AUFTRETEN UND MANIFESTATION DER TUBERKULOSE.....	58
4.3 IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNG.....	60
4.4 DIAGNOSTIK DER TUBERKULOSE .....	63
4.5 THERAPIE .....	70
4.6 VERLAUF DER TUBERKULOSE .....	75
4.7 LETALITÄT UND REZIDIVRATE.....	78
4.8 AUSBLICK.....	80
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>81</b>
<b>6. QUELLENACHWEIS</b> .....	<b>83</b>
<b>7. DANKSAGUNGEN</b> .....	<b>94</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrome
BSG:	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CT:	Computertomogramm, computertomographische Untersuchung
DZK:	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
$\gamma$ -GT:	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GOT:	Glutamatoxalacetat-Transaminase
HAART:	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV:	Humanes Immunodefizienz Virus
HLA:	Human Leukocyte Antigen
IVDA:	Intravenous Drug Abuse
M.:	Mycobacterium
OI:	Opportunistische Infektion
RKI:	Robert Koch Institut
®:	eingetragenes Warenzeichen

### *Medikamente*

#### *Tuberkulostatika*

INH:	Isoniazid im Handel als Kombinationspräparat mit Vit. B6 (Pyridoxin) als Tebesium® erhältlich
RMP:	Rifampicin
EMB:	Ethambutol
PZA:	Pyrazinamid
SM:	Streptomycin
LEV:	Levofloxacin
CYC:	Cycloserin

#### *Antiretrovirale Medikamente*

##### *NRTI: Nukleosid/-tidartiger Reverse Transkriptase-Hemmer*

3TC:	Lamivudin
ABC:	Abacavir
AZT:	Zidovudin
d4T:	Stavudin
ddl:	Didanosin
FTC	Emtricitabin
TDF:	Tenofovir Disoproxilfumarat

##### *NNRTI: Nicht Nukleosidartiger Reverser Transkriptase-Hemmer*

EFV:	Efavirenz
NVP:	Nevirapin

##### *PI: Proteaseinhibitor*

FTV:	Saquinavir
IDV:	Indinavir
LPV/r:	Lopinavir/Ritonavir
RTV:	Ritonavir

## **1. Einleitung**

### **1.1 Historische Entwicklung von HIV/AIDS**

1981 wurde erstmals über eine bis dahin außergewöhnliche Vermehrung von tödlich verlaufenden Erkrankungen zuvor gesunder homosexueller Männer berichtet (Centers for Disease Control 1981a, b, c). Diese Männer aus Kalifornien und New York litten u.a. am Kaposi-Sarkom, an einer Pneumocystis jiroveci Infektion und einer damals nicht erklärbaren Lymphadenopathie.

Schon einige Monate später wurde eine erworbene Immunschwäche als Ursache gefunden. Man erkannte eine Beeinträchtigung der zellulären Abwehr und eine Abnahme der CD4-Zellen (Masur et al. 1981). Im Jahre 1983 gelang es daraufhin, ein Retrovirus als ätiologische Ursache für das Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) zu isolieren (Barre-Sinoussi et al. 1983; Broder und Gallo 1984). Der erste Test für den Nachweis von HIV-Antikörpern gelang 1985.

Später wurde klar, dass nicht nur Homosexuelle, sondern auch Drogenabhängige, Bluttransfusionsempfänger und Kleinkinder von Müttern mit AIDS zur Risikogruppe gehören (Cowan et al. 1984; Jaffe et al. 1984). Heutzutage erfolgt die Übertragung der HIV-Infektion in den Industriestaaten überwiegend durch homosexuellen, ungeschützten Geschlechtsverkehr oder durch den Austausch infizierter Spritzen bei i.v.-Drogengebern. In Afrika und Asien besteht der Übertragungsweg hauptsächlich in ungeschütztem heterosexuellen Geschlechtsverkehr.

### **1.2 Krankheitsverlauf**

Das HI-Virus zerstört die CD4-Lymphozyten und verursacht dadurch eine progrediente Verschlechterung des zellulären Immunsystems. Nach einer Inkubationszeit von wenigen Tagen bis einigen Wochen nach Erstinfektion mit dem HI-Virus kann ein akutes HIV-Syndrom auftreten, das sich oft klinisch grippeähnlich darstellt: Fieber, makulopapulärer Hautausschlag, orale Ulzerationen, Lymphadenopathie, Pharyngitis, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust (Cooper et al. 1985; Kahn und Walker 1998; Hecht et al. 2002). Diese akute Phase dauert bis zu ca. 4 Wochen, worauf eine Phase von mehreren Jahren folgt, in denen die Patienten asymptomatisch bleiben. Da die

Symptome sehr unspezifisch sind, ist eine Erstdiagnose in der akuten Phase nur schwer möglich.

Die klinischen Stadien im Verlauf der HIV-Infektion werden nach der CDC-Klassifikation (A bis C) eingeteilt. Kategorie A beinhaltet dabei die akute bzw. die asymptomatische HIV-Infektion, wogegen Kategorie C AIDS-definierende Erkrankungen beinhaltet. In Kategorie B sind Krankheitssymptome aufgelistet, die nicht in die Kategorie C fallen, trotzdem aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind.

Eine weitere Einteilung erfolgt nach dem Immunstatus (1 bis 3) (siehe Tabelle 1 und 2)

CD4-Zellen/ $\mu$ l	A ( <i>asymptomatisch bzw. akut</i> )	B ( <i>symptomatisch aber nicht A oder C</i> )	C ( <i>symptomatisch, AIDS definierende Erkrankungen</i> )
>500 CD4-Zellen	A1	B1	C1
200 – 499 CD4-Zellen	A2	B2	C2
<200 CD4-Zellen	A3	B3	C3

**Tabelle 1:** CDC-Klassifikation: Einteilung der HIV-Erkrankung nach Laborkriterien

#### **Kategorie A**

Asymptomatische HIV-Infektion

- Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)

#### **Kategorie B**

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses.
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhö
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ

- Periphere Neuropathie

### Kategorie C

#### AIDS-definierende Erkrankungen

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lunge
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
- Enzephalopathie, HIV bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptokokkose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

**Tabelle 2:** CDC-Klassifikation: Einteilung der HIV-Erkrankung nach klinischen Merkmalen

Die Erkrankungen kommen durch eine unbehandelte progrediente und irreversible Schwächung des Immunsystems zustande. Diese begünstigt Infektionen und Tumormanifestationen, die bei normaler Immunlage nicht bzw. nicht in diesem Ausmaße zum Vorschein kommen würden. Zu diesen „opportunistischen Infektionen“ (OI) gehören Erreger unterschiedlichster Herkunft. Häufig ist z.B. die Pneumocystis jiroveci-, die Cytomegalievirus- und die Candidasinfektion; aber auch eine Infektion mit typischen bzw. atypischen Mykobakterien kommt des Öfteren vor. Seit Einführung der Highly Antiretroviral Therapy (HAART) sind diese OIs sehr selten geworden, manche sind sogar schon fast in den „Hintergrund“ gerückt. Trotzdem gibt es weiterhin Probleme: unbekannte HIV-Infektionen, Resistenzprobleme, Diagnostikprobleme, um nur einige zu nennen.

### **1.3 Historie und Systematik der Tuberkulose**

Lange erschien die Tuberkulose als eine Krankheit der Vergangenheit! Tuberkuloseerreger gibt es schon seit tausenden von Jahren. So fand man bei ägyptischen Mumien von 2400 v. Chr. Fragmente von *Mycobacterium tuberculosis*. 1882 wurde der Erreger der Tuberkulose von Robert Koch entdeckt: *M. tuberculosis*. Später wurde dann auch *M. bovis*, der Erreger der Rindertuberkulose, identifiziert. Das erste Antibiotikum wurde von Selman A. Waksman 1943 gefunden: Streptomycin. Höhepunkt der Tuberkulosesterblichkeit war Ende des 19. Jahrhunderts, als fast jeder 10. Todesfall auf Tuberkulose zurückzuführen war. Jedoch ist die Sterblichkeit seit 1895 fortgehend zurückgegangen (Helm und Seiffert 1931).

Bei *Mycobacterium tuberculosis* handelt es sich um ein gramnegatives Stäbchenbakterium. Charakteristisch ist die Zellwand, die aus einem sehr hohen Lipidgehalt besteht und dadurch die Säurefestigkeit der Bakterien ausmacht. Das Eindringen von basischen Farbstoffen wird dadurch verhindert. Mikroskopisch lassen sich diese mit der Ziehl-Neelsen Färbung darstellen. Eine Kultur ist nur auf lipidhaltigem Nährboden unter aeroben Bedingungen nach ca. 3 Wochen möglich.

Eine Übertragung von *Mycobacterium tuberculosis* erfolgt dabei aerogen von Mensch zu Mensch und führt zur Lungentuberkulose. Jedoch kann sich eine Infektion auch an anderen Organen manifestieren. Eine Übertragung von *M. bovis* ist mit der Nahrung möglich (über die Milch) und führt zur Darmtuberkulose.

Es wird nicht jeder Mensch mit einer *M. tuberculosis* Infektion symptomatisch. Daher unterscheidet man eine latente von einer aktiven Tuberkulose. Die Erreger vermehren sich intrazellulär in Makrophagen. Bei guter Immunität kann der Körper die wachsenden Tuberkulosebakterien stoppen. Jedoch bleiben diese lebend im Organismus zurück: dies führt zu einer latenten, asymptomatischen Infektion. Findet später eine Schwächung des Immunsystems statt, können sich diese Bakterien erneut vermehren und es kommt zu einer reaktivierten Tuberkulose. Nun kommt es auch zu einer typischen Symptomatik des Patienten.



## **1.4 Die Kombination von Tuberkulose und dem HI-Virus**

Die Tuberkulose gehört seit 1993 zu den AIDS definierenden Erkrankungen (CDC 1992). Andere opportunistische Infektionen, wie z.B. eine Pneumocystis Infektion, können bei bekannter Immunlage ausgeschlossen werden. Tuberkulose hingegen scheint während des gesamten HIV-Verlaufes auftreten zu können (Havlir und Barnes, 1999).

HIV-infizierte Patienten haben nicht nur ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung der Tuberkulose (ca. 7-8% pro Jahr) (Sepkowitz et al. 1995), sondern HIV erhöht auch das Risiko einer Progression der Tuberkulose nach Infektion oder Reinfektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (Daley et al. 1992; Shafer et al. 1995; Sutherland 1976; Nakata et al. 2000). Dabei scheint es sich bei einer Koinfektion von Tuberkulose und HIV nicht nur um eine Kombination der Symptome zu handeln, sondern beide Infektionen potenzieren sich sogar gegenseitig (Liberato et al. 2002).

Bei HIV-Patienten kommt es häufiger zu einer extrapulmonalen Manifestation der Tuberkulose, wie zum Beispiel in Form einer Lymphknotentuberkulose (Shafer et al. 1991). Auch ist eine tuberkulöse Meningitis möglich.

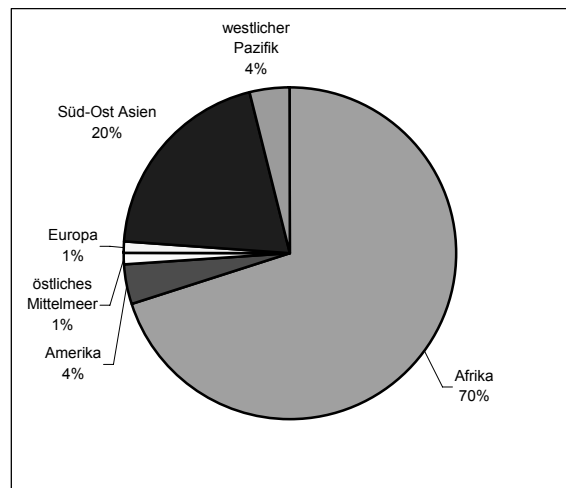
Diagnostisch ist der Mendel-Mantoux-Hauttest bei schwerem Immundefekt nicht einsetzbar, da dieser falsch negativ sein kann (Fisk et al. 2003). Aus diesem Grund ist die Kultur der Standard zur Diagnostik, der jedoch meistens relativ langwierig ist. Des Weiteren kann auch die Polymerase-Chain-Reaction (PCR) oder die Mikroskopie hilfreich sein.

## **1.5 Epidemiologie**

2005 waren ca. 40,3 Millionen Menschen mit dem HI-Virus infiziert. In Deutschland nahm die HIV-Inzidenz nach Einführung von Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) kontinuierlich ab. Mittlerweile ist jedoch wieder ein leichter Anstieg der HIV-Infektionen zu erkennen. Ende 2005 lebten ca. 49000 Menschen in Deutschland mit HIV/AIDS (RKI 2005).

Im Jahre 2000 gab es weltweit geschätzte 8,3 Millionen neuer Tuberkulose-Fälle. Es wird angenommen, dass ca. 30% der Weltbevölkerung (dies entspricht 1,8 Milliarden Menschen) *Mycobacterium tuberculosis*-Träger sind (Corbett et al. 2003).

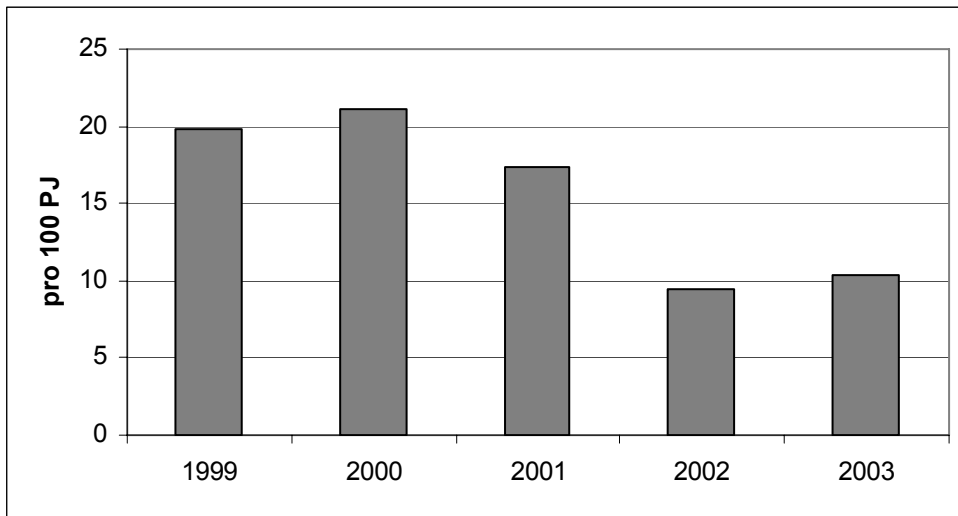
Ende 2000 waren mehr als 11,5 Millionen HIV infizierte Menschen koinfiziert mit *M. tuberculosis* (siehe Abb.1).



**Abbildung 1:** Koinfektion von HIV und *Mycobacterium tuberculosis* weltweit (prozentual)

Davon lebten ca. 70% in Südafrika und 20% in Süd-Ost Asien. Nur ca. 1% war in Europa beheimatet. Des Weiteren erhöht HIV die Inzidenz an Tuberkulose zu erkranken. So nimmt man an, dass die Wahrscheinlichkeit an Tuberkulose zu erkranken, bei ca. 5-10% der HIV-Negativen liegt, sie erhöht sich auf ca. 50% bei HIV-Infizierten (WHO 2004). Weltweit ist die Tuberkulose die häufigste Todesursache bei HIV-Positiven Patienten. Jeder dritte AIDS-Patient verstirbt an einer Tuberkulose (Raviglione 1995).

Im Jahr 2003 lag in der Bundesrepublik Deutschland die Inzidenz bei HIV-Positiven Patienten an Tuberkulose zu erkranken bei 10,38% pro 100 Patientenjahren (PJ). Die Inzidenz hat sich seit dem Jahre 1999 mit 19,87% pro 100 PJ fast halbiert! (Dr. U. Marcus, RKI, persönliche Kommunikation). Siehe hierzu Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Inzidenz von HIV-Patienten an *M. tuberculosis* in Deutschland zu erkranken (PJ: Patientenjahre)

## **1.6 Thema und Fragestellung**

Thema dieser Arbeit ist es, Krankenakten von Patienten auszuwerten, die in der Immunologischen Ambulanz der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität und Poliklinik I Bonn sowohl wegen dem HI-Virus als auch wegen einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* behandelt wurden. Von den 1300 HIV positiven Patienten der Immunologischen Ambulanz hatten 29 Patienten zugleich eine Koinfektion mit Tuberkulose.

Ziel dieser Arbeit ist es, diese Ergebnisse mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten zu vergleichen und Unterschiede oder Gemeinsamkeiten klar herauszustellen, um eine suffiziente Diagnostik und Therapie für HIV-Patienten mit Tuberkulose künftig zu ermöglichen.

## **2. Material und Methoden**

Wir führten eine retrospektive Untersuchung aller von 1988 bis 2005 aufgetretenen Tuberkulosefälle bei den 1300 HIV-infizierten Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum in der Immunologischen Ambulanz der Universität Bonn in Behandlung befanden, durch. Die akute Tuberkuloseerkrankung wurde bei den meisten Patienten initial stationär an den Universitätskliniken Bonn behandelt. Einige Patienten wurden wegen ihrer Tuberkuloseerkrankung an peripheren Krankenhäusern behandelt. Bei diesen Patienten wurden entweder Krankenakten von den peripheren Krankenhäusern angefordert oder vorhandene Arztbriefe in den ambulanten Behandlungsakten der Immunologischen Ambulanz ausgewertet.

Mithilfe eines Datenerhebungsbogens wurden die Akten auf Informationen über Epidemiologie der HIV-Infektion, Laborparameter im Verlauf, mikrobiologische und radiologische Diagnostik, Therapieschema und weitere die Tuberkulose betreffende Daten ausgewertet.

### **2.1 Der Datenerhebungsbogen**

Der Datenerhebungsbogen (siehe Abbildung 3) wurde in drei Schwerpunkte gegliedert. Der erste Teil stellt die demographischen Daten der Patienten dar, der zweite gibt Daten über die HIV-Infektion wider und der dritte Teil stellt die Tuberkulose in den Mittelpunkt der Analyse.

#### **2.1.1 Stammdaten des Patienten**

Im ersten Teil wurden die Stammdaten des Patienten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Nationalität, Transmissionsrisiko der HIV-Infektion und eventuelle Begleiterkrankungen wie Diabetes, Hepatitis, Hypercholesterinämie oder kanzeröse Erkrankungen erfasst.

<b>Datenerhebungsbogen</b>
----------------------------

Name, Vorname					
Geburtsdatum			Transmissionsrisiko		
Geschlecht			Hepatitis		
Nationalität			Compliance		
Diabetes			Datum Tuberkulosediagnose		
Raucher			Datum HIV-Diagnose		
Hypercholesterinämie			Datum ART Beginn		
Drogenabusus			HLA - Typ		
CD4 Nadir %			weitere OI		
Virusload bei HIV-Diagnose			CDC		
Gewicht bei HIV-Diagnose			Aktuelles ART-Schema		
Alter bei TBED			Mikroskopie		
Mycobacteriumart			PCR		
Tuberkulosemanifestation			Kultur		
Symptomatik			Tuberkulintest		
Rezidivierende Tuberkulose?			Röntgen-Befund		
Gewicht bei TBED			CT-Befund		
Resistenzen			Sono-Befund		
Dauer ART-Beginn bis TBED					
Dauer HIV-ED bis TBED			Therapie		
Therapie			NW der Therapie		
Zeit ART Beginn - Tuberkulosediagnose			Dauer der Therapie		
Zeit HIV-Diagnose- Tuberkulosediagnose			während Therapie ART?		
<b>Labor</b>	bei TBED	nach 4 Wochen	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach Therapie- bzw. Studienende
CD4 absolut/relativ					
Virusload					
CRP					
Hämoglobin					
Thrombozyten					
Alkalische Phosphatase					
Laktatdehydrogenase					
GGT					
GOT					
Leukozyten					
Blutsenkungsgeschwindigkeit					
Kreatinin					
Harnsäure					
Bilirubin					

**Abbildung 3:** Datenerhebungsbogen zur Auswertung der Patientenakten (Abkürzungen: ART: antiretrovirale Therapie; OI: opportunistische Infektionen; TBED: Tuberkulosediagnose; ED: Erstdiagnose)

### **2.1.2 HIV-Infektion des Patienten**

Im zweiten Teil stand die HIV-Infektion im Mittelpunkt der Analyse. Es wurde das Erstdiagnosejahr der HIV-Infektion, der CD4 Nadir (relativ), Virusload zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose, sowie das Körpergewicht bei HIV-Erstdiagnose erfasst. Auch wurde wiedergegeben, ob der Patient vor Auftreten der Tuberkulose oder während der Therapie der Tuberkulose zusätzlich eine antiretrovirale Therapie erhalten hat. Falls dies zutraf wurde erfasst, wie das Schema der antiretroviralen Therapie aussah. In die Analyse wurden weiterhin Nebenwirkungen und Medikamententoxizitäten unter der antiretroviralen Therapie aufgenommen. Zum Schluss wurden noch weitere opportunistische Infektionen aufgelistet, die der Patient zu Beginn der Tuberkuloseerkrankung bereits aufwies. Bei einer Pneumocystis-Infektion wurde die neue Nomenklatur verwendet, d.h. Pneumocystis jiroveci. Die opportunistischen Infektionen wurden anhand der CDC-Klassifikation zusammengefasst.

### **2.1.3 Tuberkulose-Erkrankung**

Im dritten und letzten Teil stand die Tuberkulose im Mittelpunkt der Analyse.

Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose, sowie die Zeitspanne von HIV-Diagnose bis zur Diagnose der Tuberkulose wurde dabei berücksichtigt. Bei Patienten, die bereits vor Ausbruch der Tuberkulose eine antiretrovirale Therapie erhalten haben, wurde die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Tuberkulosediagnose festgehalten, sowie das Körpergewicht des Patienten, welches mit dem Körpergewicht zum Zeitpunkt der HIV-Infektion verglichen wurde.

Es wurden die Ergebnisse eines Tuberkulintestes bei Tuberkulosediagnose aufgenommen. Dieser wurde entweder nach Mendel Mantoux durchgeführt oder es wurde ein einfacher Tine-Stempeltest benutzt. Es war anhand der Aktenlage nicht möglich, bei positivem Ergebnis die Indurationsgrösse auszuwerten. Daher wurde nur ein positiver bzw. negativer Tuberkulintest in dieser Arbeit als Ergebnis festgehalten.

Zur Beschreibung der Tuberkulosespezies wurde die Mycobakterienart anhand einer angelegten und dadurch analysierten Kultur erfasst. Die Tuberkuloseart wurde anhand

des aufgenommenen Arztbriefes in Kategorien eingeteilt (Befall der Lymphknoten, der Milz und pulmonaler bzw. cerebraler Befall).

Bei einigen Patienten wurde eine immungenetische Analyse des Human Leucocyte Antigens (HLA) vorgenommen. Das Ergebnis wurde mit einem Kontrollkollektiv von 22 HIV-positiven Patienten ohne Tuberkuloseerkrankung verglichen. Jedem Patienten wurden dabei jeweils zwei nach Geschlecht und ethnischer Herkunft gematchte Kontrollen gegenüber gestellt.

Des Weiteren wurde die Symptomatik des Patienten aufgenommen; eine Liste mit den häufigsten Symptomen wurde zum besseren Vergleich angelegt. Unter diesen Symptomen wurden aufgelistet: (1) Husten, (2) Fieber, (3) Nachtschweiß, (4) Diarrhö, (5) schlechter Allgemeinzustand, (6) schlechter Ernährungszustand, (7) Gewichtsverlust, (8) Lymphknotenvergrößerung und (9) Kopfschmerz. Eine zusätzliche Symptomatik, die der Patient zeigte, wurde ebenfalls aufgenommen.

Im Mittelpunkt stand außerdem die Diagnostik der Tuberkulose. Es wurde sowohl eine apparative als auch eine laborchemische Diagnostik beschrieben. Unter der apparativen Diagnostik kamen Röntgenthoraxbilder zum Einsatz, die an der Universität Bonn, Institut für Radiologie, angefertigt wurden. Es wurde dabei zwischen folgenden Merkmalen unterschieden: (1) Kavernen, (2) Infiltrate, (3) Verschattungen, (4) Verkalkungen und (5) Pleuraerguss. Bei negativem Befund wurde dieser mit einer computertomographischen Untersuchung verglichen. Des Weiteren wurde die Auswertung von computertomographischen Bildern in die Datenerfassung mit aufgenommen. Die Ergebnisse wurden mit den radiologischen und mikrobiologischen Ergebnissen in Bezug auf pulmonale Veränderungen verglichen.

Zuletzt wurde in der apparativen Diagnostik die Auswertung einer sonographischen Untersuchung mit erfasst. Hier wurde vor allem eine (1) Splenomegalie, (2) eine Vergrößerung der Leber und eine (3) Leberfibrose primär berücksichtigt. Der Befund einer Leberfibrose wurde mit den  $\gamma$ -GT Werten, die zu Beginn der Tuberkulosediagnose bestimmt wurden, verglichen.

Bei der mikrobiologischen Diagnostik wurden Ergebnisse sowohl vom Institut für Mikrobiologie und Virologie der Universität Bonn, Forschungszentrum Borstel, als auch von weiteren peripheren Laboren aufgenommen. Proben wurden von Sputum, Magennüchternsaft, Stuhl, Blut, Lymphknotenbiopsat, Punktat, Liquor, Knochenmark, Urin und Bronchoskopie entnommen. In die Auswertung kamen die Ergebnisse aus Mikroskopie, PCR bzw. Kultur. Bei der Mikroskopie kam die Ziehl-Neelsen Färbung zur Anwendung. Bei der PCR wurde meist eine „Strand Displacement Amplification“ (SDA) angewandt, die die Firma Becton Dickinson unter dem Namen ProbeTecET MTB-Komplex-Direktnachweis vertreibt. Das Zielgen ist hier IS6110. Außerdem wurden Kulturen einmal in Flüssigkultur (MGIT Bactec 960), eines auf Löwenstein-Jensen-Nährboden und eines auf Stonebrink-Nährboden angelegt.

Eine Resistenz der Mykobakterien wurde meist mit Hilfe der Flüssigkulturen (MGIT Bactec 960) ermittelt. In dieser Arbeit wurden die Resistenzen eingeteilt in (1) gegen Isoniazid, (2) gegen Streptomycin, (3) keine Resistenzen oder (4) nicht bestimmt.

Im letzten Teil wurde das Therapieschema mit Verlauf und gegebenenfalls Änderungen des Schemas, Nebenwirkungen der Tuberkulostatika, die Dauer der Therapie sowie eventuelle Resistenzen gegen Tuberkulostatika aufgenommen. In einem eigenen Kapitel wurde der letale Verlauf der Tuberkulose beschrieben. Es wurde dabei Verlauf, Auftreten der Diagnose, Therapie und laborchemische Parameter jedes einzelnen letalen Falles analysiert und miteinander verglichen. Des Weiteren wurde die Rezidivrate, soweit dies anhand der Aktenlage möglich war, festgehalten.



## **2.2 Laborparameter**

### **2.2.1 Allgemeines**

Die Laboruntersuchungen erfolgten sowohl an den Universitätskliniken Bonn als auch am Forschungszentrum Borstel. Bei externen Akten wurden auch Laborparameter von peripheren Laboren in die Auswertung mit aufgenommen.

Es wurden die Werte CD4-Zellzahl (absolut und relativ), Viruslast (seit 1995), Hämoglobinwert, Thrombozytenzahl, CRP, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase,  $\gamma$ -GT, GOT, Leukozytenzahl, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Kreatinin, Harnsäure und Gesamt-Bilirubin erfasst. Die Viruslast der HIV-RNA wurde im Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universitätsklinik Bonn bis Juni 2000 unter Verwendung des KIT-Systems NASBA (nucleic acid sequence-based amplification) HIV-1-RNA QT (Organon Teknika, Heidelberg) mit dem Test Nuclisens HIV-1 QT bestimmt. Seit Juni 2000 erfolgte diese Bestimmung mittels HIV-b-DNA von Bayer Diagnostics (Bayer Vital, Leverkusen) mit dem Test Versant™ HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA). Die Lymphozytentypisierung wurde an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Bonn mit Hilfe eines FACS Calibur und monoklonaler Antiseren von dem Hersteller Beckton & Dickensen bestimmt. Das CD4-Cluster wurde sowohl in absoluter als auch in prozentueller Menge bestimmt.

Von diesen Werten wurde ein Verlaufsprofil erstellt. Diese wurden zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose, nach 4 Wochen, nach 3 Monaten, nach 6 Monaten, sowie nach Therapieende bzw. nach Studienende aufgenommen. Bei Nichtübereinstimmung des Labordatums wurde der nächstmögliche Termin gewählt.

### **2.2.2 Referenzwerte**

Als Referenzwerte wurde für die Blutserologie der Referenzbereich des Zentrallabors des Instituts für Klinische Biochemie der Universität Bonn angewandt. Die weiteren Referenzwerte wurden von den verschiedenen Instituten übernommen.

Für die Referenzwerte gelten als Normwerte folgende Intervalle, wenn nicht näher angegeben, bezieht sich der Normbereich sowohl auf Frauen als auch auf Männer:

#### *a) Kleines Blutbild*

Hämoglobin	(Frauen: 12-15 g/dl; Männer: 14-17,5 g/dl)
Thrombozytenzahl	(Frauen: 201-380 G/l; Männer: 190-365 G/l)
Leukozyten	(4,3-10,5 G/l)

#### *b) Klinische Chemie*

Alkalische Phosphatase	(34-131 U/l)
Laktatdehydrogenase	(104-250 U/l)
Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)	(Frauen: 0-38 U/l; Männer: 0-55 U/l)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	(Frauen: 0-31 U/l; Männer 0-35 U/l)
Gesamt Bilirubin	(0,1-1,2 mg/dl)
Harnsäure	(Frauen: 2,3-6 mg/dl; Männer: 3,6-7,5 mg/dl)
Kreatinin	(0,5-1,4 mg/dl)
C-Reaktives Protein (CRP)	(<3 mg/dl)
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	(< 10 mm/h)

### **2.3 Statistik**

Die erfassten Daten und Parameter wurden mit Hilfe von Microsoft® Excel in einer Excel-Tabelle unter Microsoft® Windows XP erfasst. Die Daten wurden außerdem statistisch mit dem Students t-Test bzw. mit dem Chi-Quadrat Test durch das Programm Microsoft® Excel ausgewertet. Als statistisch signifikant wurden Werte von  $p < 0,05$  angesehen.

### 3. Ergebnisse

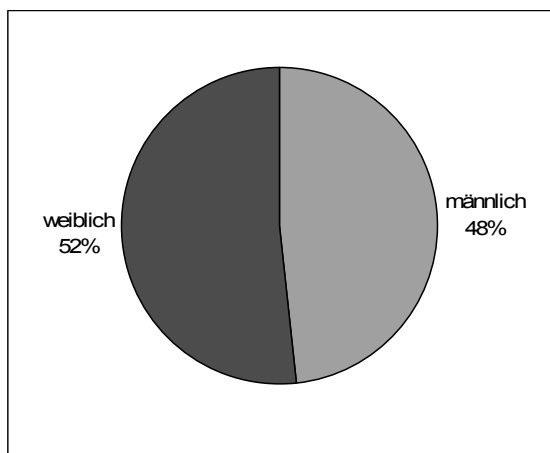
#### 3.1 Allgemeine Datenerhebung über das Patientengut

##### 3.1.1 Das Patientenkollektiv

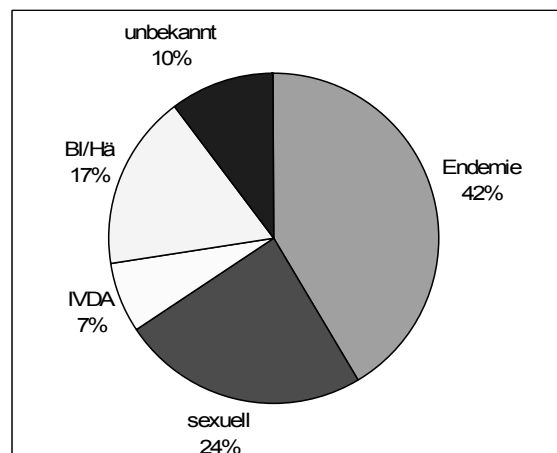
Das Kollektiv dieser retrospektiven Analyse bestand aus 29 HIV-infizierten Patienten der Immunologischen Ambulanz (2,23%) der Universitätskliniken Bonn, die an einer Tuberkulose erkrankten. Es befanden sich im Kollektiv 14 männliche (48%) und 15 weibliche (52%) Patienten (siehe Abbildung 4). Der Erfassungszeitraum der Tuberkuloseerkrankung erstreckte sich von 1988 bis einschließlich 2005. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum an der Immunologischen Ambulanz 1300 HIV-infizierte Patienten behandelt.

Die meisten Patienten hatten die HIV-Infektion in Endemiegebieten erworben (n=12, 42%). Durch eine sexuelle Übertragung hatten sich sieben Patienten (24%) mit dem HI-Virus infiziert. Davon ergab sich bei fünf Patienten eine Ansteckung durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr und bei zwei Patienten eine Ansteckung durch homosexuellen Geschlechtsverkehr. In die Risikogruppe der Blutübertragungen bzw. Hämophiliepatienten gehörten fünf Patienten (17%). Intravenöser Drogenabusus (IVDA) fand sich bei zwei Patienten (7%). Bei drei Patienten (10%) konnte die Risikogruppe anhand der Aktenlage nicht eruiert werden.

Abbildung 5 stellt eine Einteilung nach Risikogruppen dar, im Sinne des wahrscheinlichsten Übertragungswegs der HIV-Infektion.



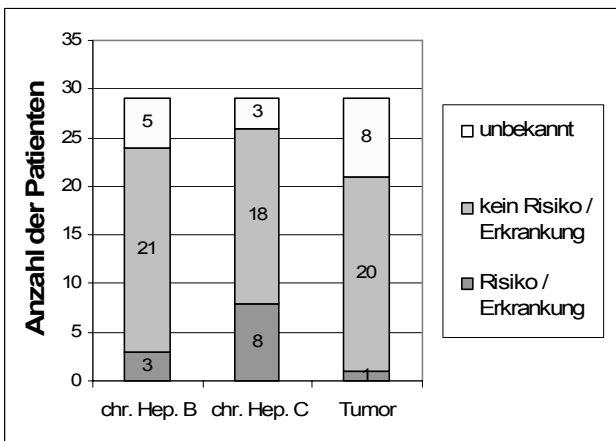
**Abbildung 4:** Geschlechterverteilung der Patienten mit Tuberkuloseerkrankung (n=29) in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005



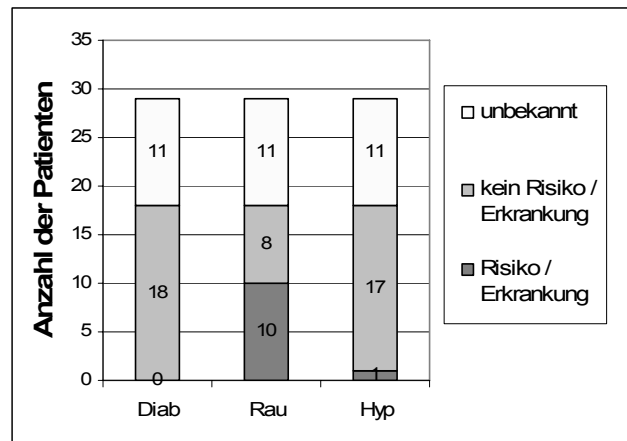
**Abbildung 5:** Risikogruppenverteilung der Patienten mit Tuberkuloseerkrankung (n=29) in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (IVDA: intravenöser Drogenabusus, BI/Hä: Blut bzw. Hämophilie)

### 3.1.2 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Eine Übersicht über die Begleiterkrankungen und allgemeine Risikofaktoren geben die Abbildungen 6 und 7. An allgemeinen Risikofaktoren wiesen insgesamt zehn Patienten einen Nikotinabusus und ein Patient eine Hypercholesterinämie auf. An Begleiterkrankungen wiesen drei Patienten eine chronische Hepatitis B, acht eine chronische Hepatitis C und eine Patientin eine kanzeröse Erkrankung im Sinne eines Zervixkarzinoms auf. Bei den restlichen Patienten waren Begleiterkrankungen nicht bekannt oder dokumentiert.



**Abbildung 6:** Begleiterkrankungen bei Patienten mit Tuberkulose der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (chr. Hep. B: chronische Hepatitis B; chr. Hep. C: chronische Hepatitis C)



**Abbildung 7:** allgemeine Risikofaktoren bei Patienten mit Tuberkulose der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (Diab: Diabetes mellitus; Rau: Raucher; Hyp: Hypercholesterinämie)

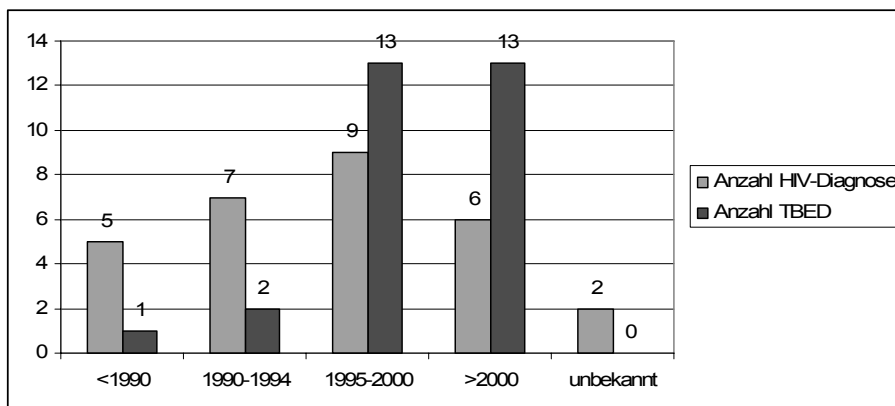
## **3.2 HIV-Erkrankung**

### **3.2.1 Erstdiagnosestellung**

Die HIV-Erstdiagnose wurde bei fünf Patienten (17,2%) vor dem Jahr 1990 gestellt. Bei sieben Patienten (24,1%) wurde die Diagnose HIV in den Jahren 1990 bis einschließlich 1994 erhoben. Die meisten Diagnosen wurden in den Jahren 1995 bis einschließlich 2000 erhoben (n=9, 31%). Seit 2000 wurde bei sechs Patienten (20,1%) die HIV-Diagnose gestellt. Bei zwei Patienten konnte das HIV-Erstdiagnosejahr nicht mehr festgestellt werden.

Bei sieben Patienten (24,1%) wurde die HIV-Erstdiagnose zusammen mit der Tuberkuloseerstdiagnose gestellt.

Bei drei Patienten wurde die Tuberkulose vor 1995 diagnostiziert. Jeweils bei 13 Patienten (14,8%) wurde die Tuberkulose zwischen 1995-2000 bzw. zwischen 2001-2005 diagnostiziert. Eine Aufstellung des Zeitpunktes der HIV-Erstdiagnose im Vergleich zur Tuberkulosediagnose zeigt Abbildung 8.



**Abbildung 8:** Anzahl der im jeweiligen Intervall diagnostizierten HIV- und Tuberkuloseerkrankungen bei Patienten mit Doppelinfektion in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (TBED: Tuberkulosediagnose)

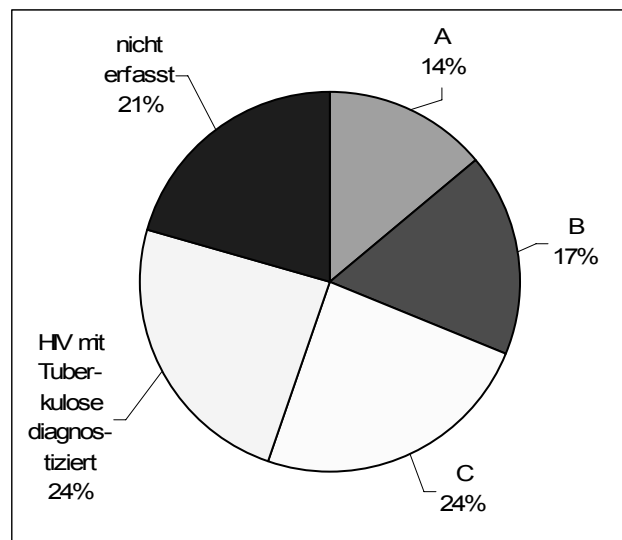
Für das Zeitintervall zwischen HIV-Erstdiagnose und Tuberkulosediagnose ergab sich ein Minimum von 0 Monaten und ein Maximum von 144 Monaten (= 12 Jahren). Im Median betrug die Dauer zwischen HIV- und Tuberkuloseerstdiagnose 24 Monate.

Acht Patienten erhielten bereits vor der Tuberkuloseerkrankung eine antiretrovirale Therapie, bei diesen konnte das Intervall von Therapiebeginn bis zur Tuberkulosediagnose bei sieben Patienten festgehalten werden. Hier lag das Minimum

bei 3 Monaten, das Maximum bei 60 Monaten (= 5 Jahren) und der Median lag bei 12 Monaten.

### **3.2.2 Stadium der HIV-Erkrankung**

Zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose wurde bei sieben Patienten gleichzeitig die HIV-Infektion, also im Stadium CDC C, erstdiagnostiziert. Von den übrigen Patienten konnte bei 16 anhand der Aktenlage die CDC-Klassifikation bestimmt werden. Es zeigte sich, dass insgesamt neun Patienten (31%) zuvor in die CDC-Klassifikation A und B zuzuordnen waren. Sieben Patienten (24%) wiesen bereits ein CDC-Stadium C auf. Eine Übersicht über die Zuordnung zu den CDC-Stadien bei Tuberkulosediagnose gibt Abbildung 9 wieder.



**Abbildung 9:** CDC-Stadium bei Patienten mit Tuberkuloseerkrankung (n=29) zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005

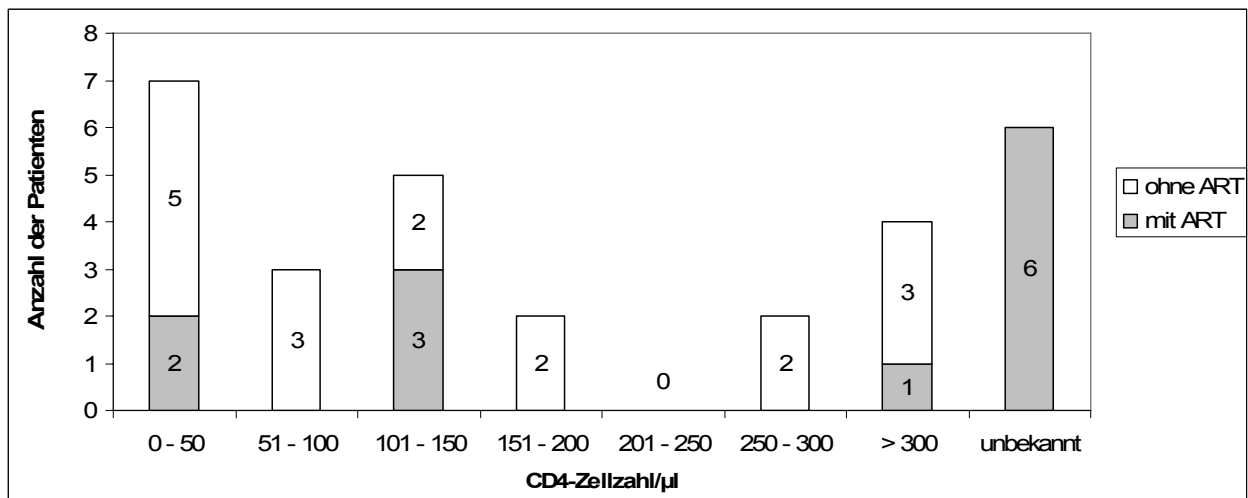
Weitere bestehende oder abgelaufene opportunistische Erkrankungen neben der Tuberkulose wurden festgehalten, soweit dies den Patientenakten zu entnehmen war. Bei neun Patienten (31%) wurde zusätzlich ein oraler Soor festgestellt. Zwei Patienten (6,90%) litten an einer Toxoplasmose-Infektion. Weitere zwei Patienten wiesen ein Wasting-Syndrom auf, ein Patient eine orale Haarleukoplakie. Ein weiterer Patient litt unter einer HIV-Myelopathie.

### 3.2.3 Immunstatus

#### 3.2.3.1 CD4-Zellzahl

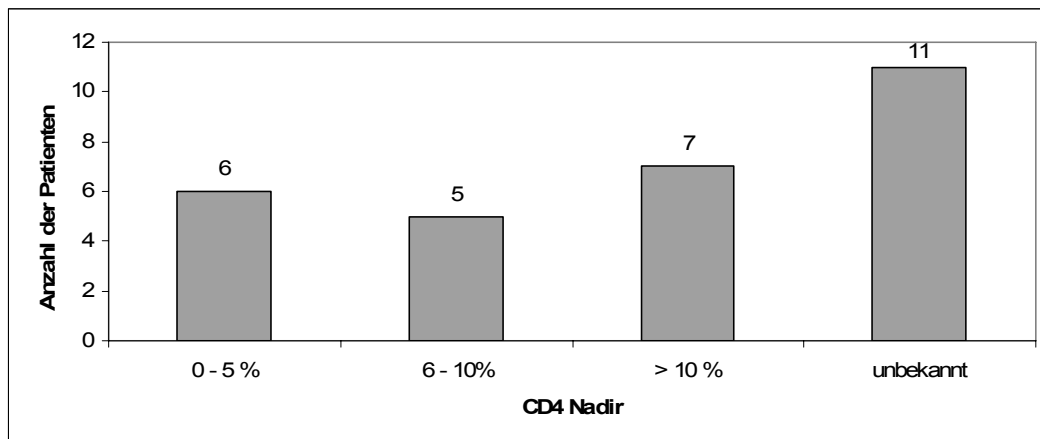
Die absolute CD4-Zellzahl der Patienten (n=23) bei Tuberkulosediagnose lag im Median bei 110/ $\mu$ l (Min.: 8/ $\mu$ l, Max.: 592/ $\mu$ l). Dabei hatten 74% der Patienten eine CD4-Zellzahl von unter 200/ $\mu$ l, 30% wiesen eine CD4-Zellzahl von unter 50/ $\mu$ l auf. Die relative CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose lag im Median bei 9% (Min.: 2%, Max.: 30%).

Bei Patienten, die bei Tuberkulosediagnose bereits eine antiretrovirale Therapie erhielten, lag die CD4-Zellzahl im Median bei 108/ $\mu$ l (Min.: 22/ $\mu$ l, Max.: 347/ $\mu$ l). Standen die Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose nicht unter einer antiretroviralen Therapie, lag der Median der CD4-Zellzahl bei 110/ $\mu$ l (Min.: 8/ $\mu$ l, Max.: 592/ $\mu$ l). Der Unterschied in der CD4-Zellzahl bei Tuberkuloseerstdiagnose bei Patienten mit und ohne antiretroviraler Therapie war statistisch gesehen nicht signifikant (Students t-Test: p=0,67). Eine Übersicht über die absolute CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose gibt Abbildung 10.



**Abbildung 10:** Absolute CD4-Zellzahl (Zellen/ $\mu$ l) zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose in Abhängigkeit vom antiretroviralen Therapiestatus bei Patienten mit Tuberkuloseerkrankung in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (n=23)

Der CD4-Nadir bis zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose konnte bei 18 Patienten (62%) bestimmt werden. Dabei lag bei elf Patienten (61,1%) der CD4-Nadir unter 10%. Von diesen elf Patienten hatten sechs Patienten (33,3%) einen CD4-Nadir unter 5%. Eine Übersicht über den CD4-Nadir des Kollektivs zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose zeigt Abbildung 11.



**Abbildung 11:** *Niedrigster gemessener Wert der relativen CD4-Zellzahl bis zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose der Patienten mit HIV-Infektion und Tuberkuloseerkrankung in der Bonner HIV-Kohorte (n=29)*

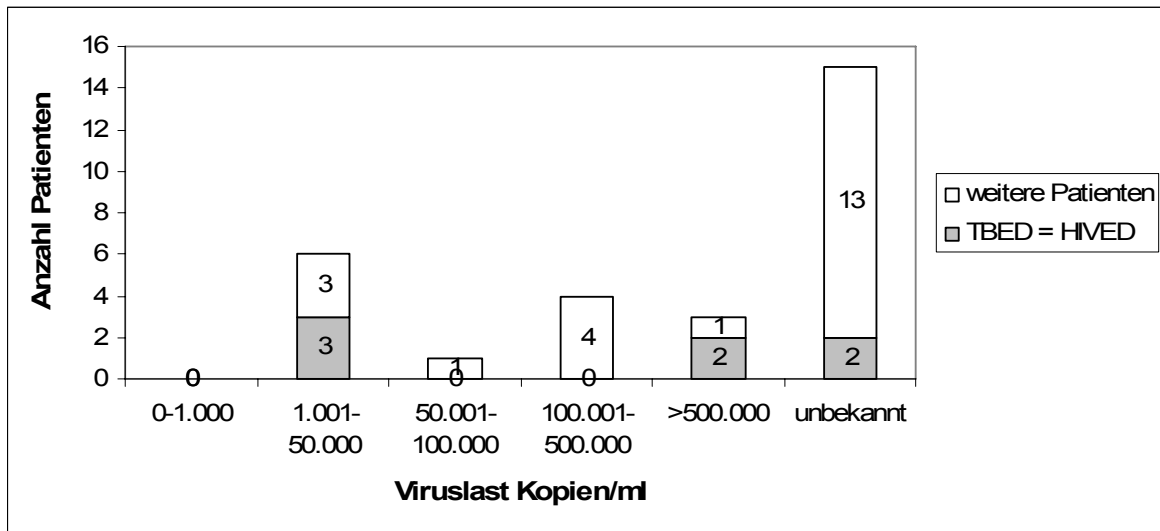
### **3.2.3.2 HIV-RNA**

Die Bestimmung der HIV-RNA erfolgte routinemäßig bei den Patienten seit 1995. Es zeigte sich zu Beginn der Tuberkulose im Median eine Viruslast im Patientenkollektiv von 47.518 Kopien/ml (Min.: <50 Kopien/ml, Max.: >500.000 Kopien/ml). 31,6% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose eine Viruslast unter 1.000 Kopien/ml auf, eine Viruslast über 100.000 Kopien/ml wiesen ebenfalls 31,6% der Patienten auf.

Kein Patient hatte zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose eine Viruslast von unter 1.000 Kopien/ml. Ein Großteil der Patienten (n=7, 24%) hatte eine Viruslast von mehr als 100.000 Kopien/ml zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose.

Von den Patienten, bei denen mit der Tuberkulosediagnose auch eine HIV-Infektion diagnostiziert wurde, zeigte sich eine Viruslast von im Median 35.000 Kopien/ml (Min.: 9.726 Kopien/ml, Max.: >500.000 Kopien/ml). Bei 15 Patienten konnte die Viruslast zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose aufgrund fehlender Aktenlage nicht bestimmt werden (siehe Abbildung 12).



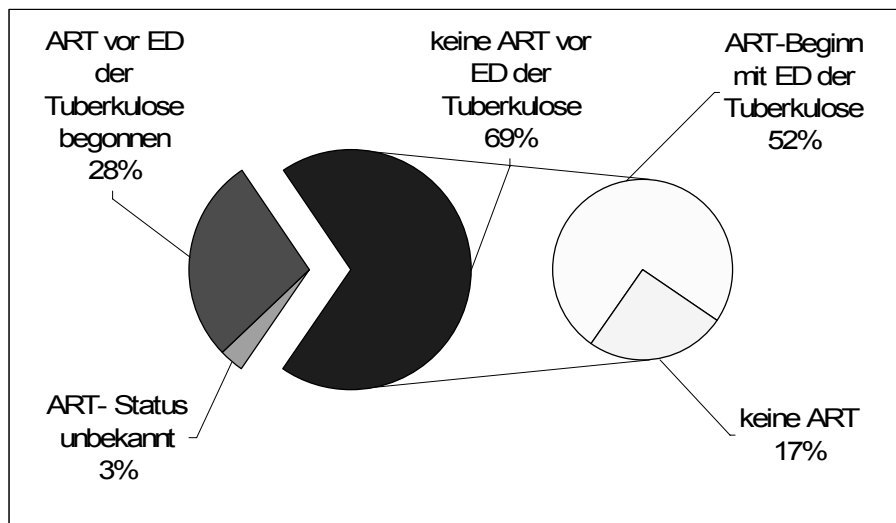


**Abbildung 12:** HI-Viruslast (HIV-RNA Kopien/ml) zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose bei Patienten mit Tuberkuloseerkrankung in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (n=29), hervorgehoben sind die Patienten mit gleichzeitiger Erstdiagnose von HIV und Tuberkulose (entspricht TBED=HIVED)

### 3.2.4 Antiretrovirale Therapie

Bei acht (28%) der untersuchten 29 Patienten wurde die HIV-Infektion zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose bereits mit einer antiretroviralen Therapie (ART) behandelt. Bei 15 Patienten (52%) wurde eine ART mit Tuberkulosediagnose oder unmittelbar danach begonnen. Fünf Patienten (17%) erhielten keine antiretrovirale Therapie. Bei einem Patienten war der antiretrovirale Therapiestatus nicht bekannt.

Wie bereits in Kapitel 3.2.1 erwähnt, wurde bei sieben Patienten (24%) die HIV-Infektion mit der Tuberkuloseerkrankung diagnostiziert. Alle sieben Patienten bekamen neben der tuberkulostatischen auch eine antiretrovirale Therapie. Eine Übersicht über den jeweiligen antiretroviralen Therapiestatus im untersuchten Kollektiv gibt Abbildung 13.



**Abbildung 13:** Antiretrovirale Therapie (ART) zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose bei Patienten der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (n=29) (ED=Erstdiagnose)

Patienten unter einer antiretroviralen Therapie erhielten zumeist eine Kombinationstherapie aus verschiedenen antiretroviralen Medikamenten. Diese Medikamente gehörten zu einer der drei gängigen Gruppen antiretroviral wirksamer Substanzen: NRTI, NNRTI und PIs. Eine Übersicht über die unterschiedlich angewandten antiretroviralen Kombinationsschemata gibt Tabelle 3.

	Keine ART (unbekannt)	Schema unbekannt	1 NRTI	2 NRTIs	3 NRTIs	2 NRTI + 1 NNRTI	2 NRTI + PI	1 NRTI + 1 NNRTI + 1 PI	2 PI + 2 NRTI	PI geboostert
Anzahl	5 (1)	1	2	3	4	6	5	1	1	5
%	17,2 (3,4)	3,45	6,90	10,34	13,79	20,69	17,24	3,45	3,45	17,24

**Tabelle 3:** Eingesetzte Kombinationsschemata der antiretroviralen Therapie (ART) zum Beginn der Tuberkulosetherapie bei HIV-Patienten mit Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (n=29) (ED=Erstdiagnose)

Eine genauere Übersicht über die in den jeweiligen Gruppen verwendeten Medikamente gibt Tabelle 4.

<i>Substanzgruppe</i>	<i>Substanz</i>	<i>Anzahl Patienten</i>
<b>NRTI</b>	3TC	17
	d4t	13
	AZT	7
	ABC	5
	ddl	1
	TDF	1
	FTC	1
<b>NNRTI</b>	EFV	4
	NVP	3
<b>PI</b>	LPV/r	5
	RTV	1
	IDV	1
	FTV	1

**Tabelle 4:** Häufigkeit der im Rahmen der antiretroviralen Kombinationsschemata angewandten Medikamente bei Patienten mit HIV und Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (n=23)

### **3.2.5 Nebenwirkungen und Medikamententoxizität**

Alle dokumentierten unerwünschten Medikamentennebenwirkungen im Rahmen der antiretroviralen Therapie traten vor Tuberkulosediagnose auf. Bei diesen Patienten wurde eine antiretrovirale Therapie schon vor Tuberkulosediagnose begonnen. In insgesamt drei Fällen wurde eine antiretrovirale Therapie aus- bzw. abgesetzt. Ein Patient, der eine Therapie mit drei NRTI (AZT, ABC, 3TC) erhielt, zeigte eine ABC-Hypersensitivität in Form einer fieberhaften Reaktion. Daraufhin wurde bei diesem die antiretrovirale Therapie abgesetzt. Ein weiterer Patient zeigte vor der Tuberkulosediagnose eine Leukopenie. Dieser Patient stand unter einer AZT-Therapie. Die antiretrovirale Therapie wurde daher kurzfristig ausgesetzt. Wegen schlechter Adhärenz, nicht jedoch aufgrund von Nebenwirkungen, setzte ein Patient seine antiretroviralen Medikamente eigenständig ab, die er mit der Tuberkulosedagnostik begonnen hatte. Nach weiteren ärztlichen Gesprächen führte der Patient seine Therapie fort.

Eine weitere Nebenwirkung, die jedoch nicht zu einem Abbruch oder Pause der Therapie führte, war Meteorismus, den ein Patient unter Therapie mit Lamivudin (3TC) und Tenofovir Disoproxilfumarat (TDF) zeigte.

### **3.3 Tuberkulose-Erkrankung**

#### **3.3.1 Tuberkulosedagnostik**

##### **3.3.1.1 Alter bei Tuberkulosediagnose und Dauer der Behandlung**

Es zeigte sich, dass 93% aller Patienten zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose im Alter zwischen 20 und 40 Jahren waren. Das Altersspektrum lag insgesamt zwischen 21 und 47 Jahren, der Altersmedian lag bei 34 Jahren.

Von den acht Patienten, die bereits vor der Tuberkuloseerkrankung eine antiretrovirale Therapie erhielten, konnte das Intervall von Therapiebeginn bis zur Tuberkulosediagnose bei sieben Patienten festgehalten werden. Das Minimum lag bei 3 Monaten, das Maximum bei 60 Monaten (= 5 Jahren) und der Median bei 12 Monaten. Eine Übersicht über epidemiologische Daten, den Immunstatus und die HI-Viruslast zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose gibt Tabelle 5.

	<i>Intervall</i>	<i>Median</i>
Alter	21 - 47 Jahre	34 Jahre
Dauer HIVED bis TBED	0 - 144 Monate	24 Monate
Dauer ART-Beginn bis TBED	3 - 60 Monate	12 Monate
CD4 Zellzahl abs. bei TBED	8 – 592/ $\mu$ l	110/ $\mu$ l
HIV-RNA bei TBED	<50 - >500.000 Kopien/ml	47.518 Kopien/ml

**Tabelle 5:** *Epidemiologische Daten, Immunstatus und HI-Viruslast bei Tuberkuloseerstdiagnose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (HIVED: HIV-Erstdiagnose, ART: antiretrovirale Therapie, TBED: Tuberkuloseerstdiagnose, abs.: absolut)*

##### **3.3.1.2 Tuberkulintest**

Bei acht (27,6%) der untersuchten 29 Patienten wurde im Rahmen der Tuberkulosedagnostik ein Tuberkulintest durchgeführt. Diese Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt eine absolute CD4-Zellzahl von minimal 165/ $\mu$ l auf, das Maximum lag bei 592/ $\mu$ l und der Median bei 302/ $\mu$ l. Als Tuberkulintest wurde entweder der Test nach Mendel-Mantoux (n=3) oder ein Tine-Test (n=3) durchgeführt; bei zwei Patienten konnte das eingesetzte Testverfahren nicht nachvollzogen werden.

Bei den getesteten acht Patienten ergab sich sieben Mal ein positives Ergebnis (3 nach Mendel-Mantoux; 3 Tine-Tests; bei einem Patienten wurde das Verfahren nicht festgehalten). Bei einem Patienten fiel der Test negativ aus; die CD4-Zellzahl betrug bei

diesem 592/ $\mu$ l. Die Methode der Untersuchung wurde bei diesem Patienten nicht dokumentiert. Die Tabelle 6 zeigt die durchgeführten Tuberkulintests mit der CD4-Zahl zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose bei den jeweiligen Patienten und dem jeweiligen Ergebnis.

	<i>CD4 abs (pro <math>\mu</math>l)</i>	<i>Ergebnis</i>
<i>Mendel 1</i>	364	positiv
<i>Mendel 2</i>	179	positiv
<i>Mendel 3</i>	257	positiv
<i>Tine 1</i>	347	positiv
<i>Tine 2</i>	165	positiv
<i>Tine 3</i>	-	positiv
<i>unbekannt 1</i>	-	positiv
<i>unbekannt 2</i>	592	negativ

**Tabelle 6:** Ergebnisse der durchgeführten Tuberkulintests ( $n=8$ ) bei Patienten mit HIV und Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 in Abhängigkeit vom Immunstatus

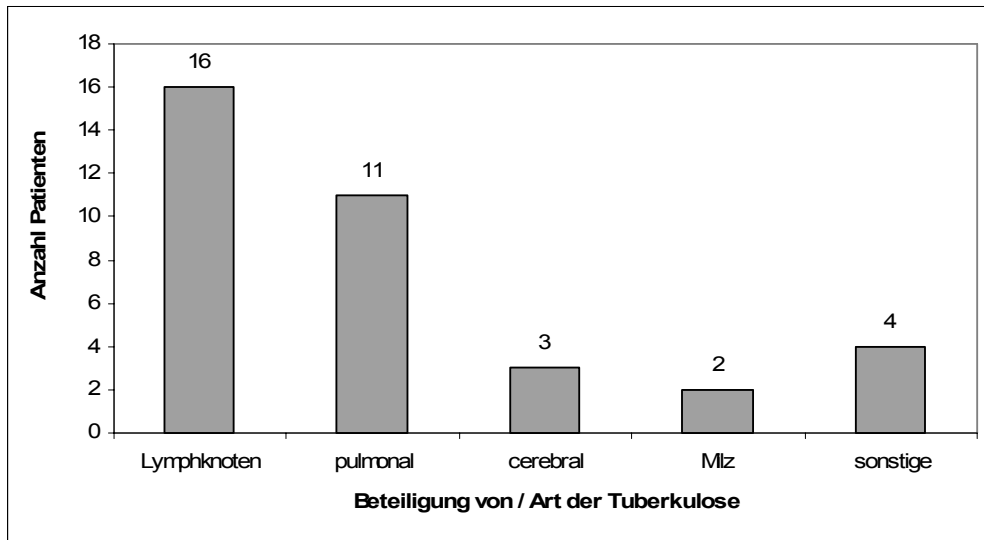
### **3.3.1.3 Tuberkulosemanifestation und Tuberkulosespezies**

Von dem Patientenkollektiv konnte bei 15 Patienten (51,7%) durch eine Kultur *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen werden. Bei den restlichen Patienten wurde bzw. konnte keine Mycobakterienart bestimmt werden.

Es wurde insgesamt bei 16 Patienten (55,17%) eine Lymphknotentuberkulose diagnostiziert. Eine pulmonale Beteiligung lag 11 mal (37,9%) vor. Eine zerebrale bzw. meningeale Beteiligung wiesen drei Patienten (10,34%) auf. Eine Beteiligung der Milz zeigte sich bei zwei Patienten. Bei einem Patienten stellte sich eine disseminierte Tuberkulose dar, d.h. eine Beteiligung von mehr als zwei unabhängig voneinander gelegenen Organsystemen. Jeweils einmal zeigte sich eine pleurale und peritoneale Beteiligung. Ein Patient wies eine Darmtuberkulose auf. Eine Summe über 29 ergibt sich dadurch, dass ein Patient mehrere Lokalisationen der Tuberkulose aufweisen konnte.

Es zeigte sich bei den Patienten mit einer alleinigen Lymphknotentuberkulose eine absolute CD4-Zellzahl bei Tuberkulosediagnose im Median von 140,5/ $\mu$ l (Min.: 65/ $\mu$ l, Max.: 338/ $\mu$ l). Bei Patienten mit pulmonaler Tuberkulose lag die CD4-Zellzahl im Median bei 144/ $\mu$ l (Min.: 110/ $\mu$ l, Max.: 364/ $\mu$ l). Patienten mit pulmonalem Befall und gleichzeitiger Beteiligung der Lymphknoten wiesen im Median eine CD4-Zellzahl von 26/ $\mu$ l (Min.: 8/ $\mu$ l, Max.: 347/ $\mu$ l) auf.

Eine Übersicht über die Häufigkeit der jeweils beteiligten Organe gibt Abbildung 14.



**Abbildung 14:** Häufigkeit der jeweiligen Tuberkulosemanifestation bei HIV-Patienten in der Bonner Kohorte 1988-2005 (n=29)

### **3.3.1.4 Immunhistochemische Untersuchung**

Von 11 Patienten des Kollektivs (37,9 %) lag eine HLA-Typisierung vor. Es wurde dabei in die Auswertung die Typisierung der HL-Antigene A1, A2, B1, B2, DR1, DR2, DRB1 und DRB2 aufgenommen. Diese Ergebnisse wurden mit einem Kontrollkollektiv von 22 HIV-positiven Patienten ohne Tuberkuloseerkrankung verglichen. Jedem Patienten wurden dabei jeweils zwei nach Geschlecht und ethnischer Herkunft gematchte Kontrollen gegenüber gestellt.

Eine statistisch signifikante Häufung ergab sich dabei im Tuberkulosekollektiv bei den HL-Antigenen HLA-A1 Subtyp 1, HLA-A2 Subtyp 25, HLA-B1 Subtyp 14, HLA-B1 Subtyp 18 und HLA-B2 Subtyp 44. Die Unterschiede bei den weiteren Subtypen, sowie der Antigene HLA DR1, HLA DRB1 und HLA DRB2, ergaben im Vergleich von Patienten und Kontrollen keine statistische Signifikanz. Tabelle 7 führt die beobachteten HLA-Typen bei HIV-Patienten mit Tuberkulose und Kontrollpatienten mit alleiniger HIV-Infektion auf.

HLA A1 Subtyp	n	1†	2	3	11	23	24	68
Patienten Tb	3	<b>66,67</b>	0	33,33	0	0	0	0
Patienten o. Tb	22	<b>13,64</b>	40,91	13,64	4,55	4,55	13,64	9,09
p		<b>0,03</b>	0,17	0,38	0,71	0,71	0,5	0,57

HLA A2 Subtyp	n	0	2	3	11	23	24	25†	26	29	30	31	32	33	66	68	74
Patienten Tb	3	0	33,33	0	0	0	0	<b>33,33</b>	0	0	33,33	0	0	0	0	0	0
Patienten o. Tb	22	9,09	4,55	9,09	4,55	9,09	9,09	<b>0</b>	4,55	9,09	9,09	9,09	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55
p		0,57	0,08	0,57	0,71	0,57	0,57	<b>0,01</b>	0,71	0,57	0,23	0,57	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71

HLA B1 Subtyp	n	7	8	14†	15	18†	27	35	39	42	44	45	50	51	53
Patienten Tb	3	0	0	<b>33,33</b>	33,33	<b>33,33</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patienten o. Tb	22	36,36	9,09	<b>0</b>	4,55	<b>0</b>	4,55	9,09	4,55	4,55	4,55	4,55	4,55	9,09	4,55
p		0,2	0,57	<b>0,01</b>	0,09	<b>0,01</b>	0,71	0,57	0,71	0,71	0,71	0,71	0,71	0,57	0,71

HLA B2 Subtyp	n	0	13	14	35	40	41	44†	51	52	53	57	58
Patienten Tb	11	0	0	0	0	9,09	9,09	<b>36,36</b>	9,09	0	9,09	18,18	9,09
Patienten o. Tb	22	4,55	13,64	4,55	4,55	4,55	4,55	<b>4,55</b>	13,64	4,55	13,64	18,18	9,09
p		0,47	0,2	0,47	0,47	0,61	0,61	<b>0,02</b>	0,71	0,47	0,71	1	1

HLA DR1 Subtyp	n	1	3	4	7	8	11	13	14
Patienten Tb	11	0	18,18	18,18	27,27	0	9,09	18,18	9,09
Patienten o. Tb	22	13,64	18,18	9,09	22,73	4,55	27,27	4,55	0
p		0,5	0,23	0,48	0,77	0,47	0,23	0,20	0,15

HLA DR2 Subtyp	n	0	3	4	7	8	10	11	12	13	14	15
Patienten Tb	11	9,09	0	9,09	9,09	9,09	0	18,18	0	18,18	0	27,27
Patienten o. Tb	22	13,64	4,55	0	0	0	4,55	9,09	4,55	22,73	4,55	36,36
p		0,71	0,47	0,15	0,15	0,15	0,47	0,48	0,47	0,76	0,47	0,6

HLA DRB1 Subtyp	n	0	3	4
Patienten Tb	11	0	54,55	45,45
Patienten o. Tb	22	18,18	50,00	31,82
p		0,13	0,8	0,44

HLA DRB2 Subtyp	n	0	3	5
Patienten Tb	4	25	25	50
Patienten o. Tb	22	18,18	45,45	36,36
p		0,75	0,45	0,6

**Tabelle 7:** Relative Häufigkeit (%) verschiedener HLA-Typen bei HIV-Patienten mit (Tb) und ohne Tuberkulose (o. Tb) in der Bonner HIV-Kohorte. HLA-Typen mit signifikant unterschiedlicher Häufigkeit ( $p < 0,05$ ) bei HIV-Patienten mit und ohne Tuberkulose sind hervorgehoben (†)

### 3.3.1.5 Symptomatik bei Tuberkulosediagnose

Das häufigste Symptom im Patientengut war Fieber, das sich bei 19 Patienten (65,5%) zeigte. Von diesen 19 Patienten wurde bei 12 Patienten (63,2%) die Temperatur dokumentiert. Es ergab sich ein Median von 38,9°C (Min.: 37°C, Max.: 41°C). Neben diesem Kriterium der B-Symptomatik zeigte sich ein Gewichtsverlust bei 15 Patienten

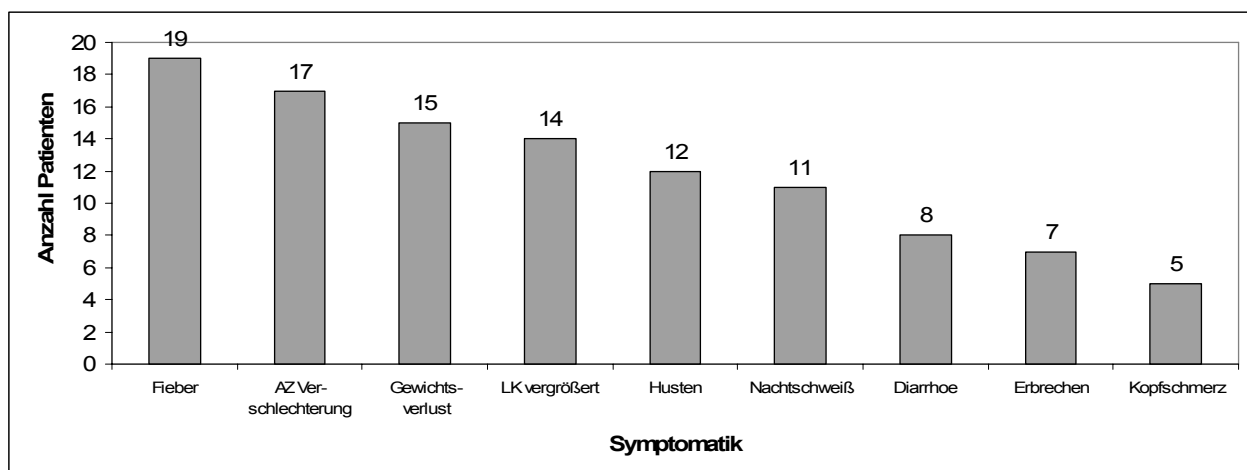
(51,7%) und Nachtschweiß bei elf Patienten (37,9%). Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes war bei 17 Patienten (58,6%) zu sehen.

Bei Tuberkulosediagnose wiesen die Patienten ein Körpergewicht von im Median 59kg (Min.: 38kg, Max.: 95kg) auf. Im Gegensatz hierzu lag das Gewicht des Kollektivs bei HIV-Diagnose im Median bei 57,5kg (Min.: 42kg, Max.: 91kg). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,9875$ ).

Eine tastbare Lymphknotenvergrößerung zeigte sich bei 14 Patienten (48,3%).

Das typische Symptom einer pulmonalen Tuberkulose, der Husten, zeigte sich bei 12 Patienten (41,4%). Von den insgesamt elf Patienten mit pulmonaler Beteiligung wiesen sechs Patienten (54,5%) das Symptom des Hustens auf. Von den restlichen sechs Patienten mit Hustensymptomatik wurde bei fünf Patienten eine Lymphknotentuberkulose und bei einem Patienten eine Tuberkulosepleuritis diagnostiziert. Fünf Patienten (45,5%) mit pulmonaler Beteiligung hatten hingegen keine Hustensymptomatik. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Hustensymptomatik und pulmonaler Tuberkulose zeigte sich nicht (Chi-Quadrat Test:  $p=0,26$ ). Eine Analyse von Hustensymptomatik in Abhängigkeit von mikrobiologischen Sputumbefunden wird in Kapitel 3.3.2 dargestellt.

Eine Übersicht über die häufigste Symptomatik der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose der Tuberkulose stellt Abbildung 15 dar. Eine weitere Übersicht über weniger häufige Symptomatiken zeigt Tabelle 8.



**Abbildung 15:** Übersicht über die häufigste Symptomatik bei HIV-Patienten zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (AZ: Allgemeinzustand; EZ: Ernährungszustand; LK: Lymphknoten)



<i>Symptomatik</i>	<i>Anzahl (n)</i>	<i>%</i>
Appetitverlust	2	6,9
Schüttelfrost	2	6,9
Müdigkeit	2	6,9
Depressionen	2	6,9
Dyspnoe	2	6,9
Magenkrämpfe	1	3,4
Hyperreflexie	1	3,4
Ataxie	1	3,4
Ekzem	1	3,4
Hyperhidrosis	1	3,4
Meteorismus	1	3,4
Dysphagie	1	3,4

**Tabelle 8:** Übersicht über weitere Symptome bei HIV-Patienten zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005

### **3.3.2 Diagnostik**

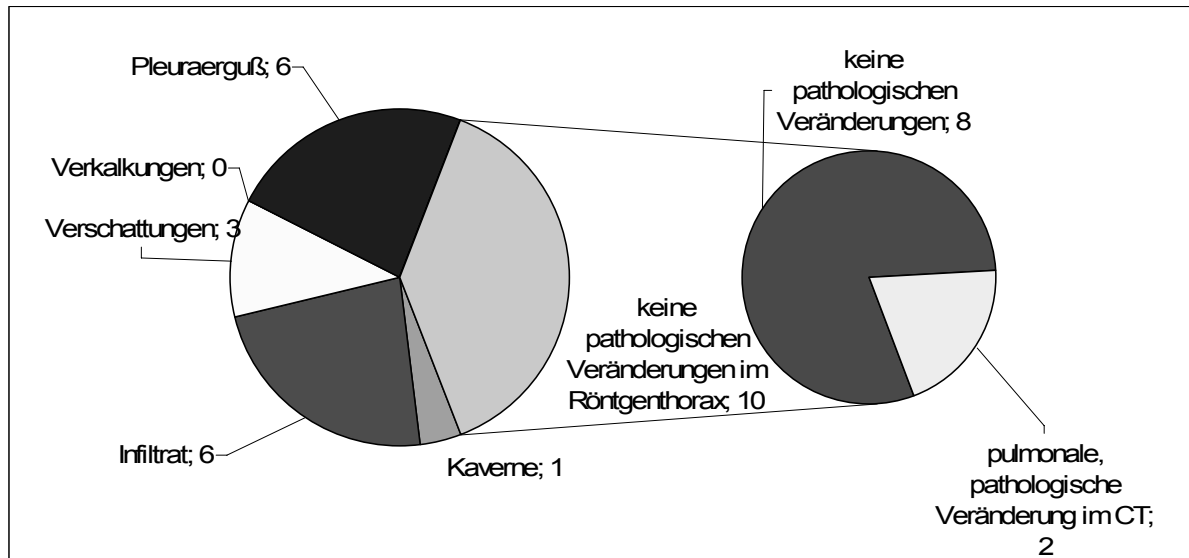
#### **3.3.2.1 Radiologische Untersuchungen**

Von insgesamt 24 Patienten lag ein Röntgenbefund des Thoraxes vor. Zehn Patienten (41,7%) wiesen einen unauffälligen Röntgen Thoraxbefund auf. Von diesen zehn Patienten lag zusätzlich eine computertomographische Untersuchung (CT) des Thoraxes vor. Diese zeigte bei sechs Patienten (60%) pathologische Lymphknoten und bei zwei Patienten (20%) pulmonale Veränderungen.

Bei den 14 auffällig befundeten Röntgen Thorax-Untersuchungen wurden folgende pathologische Veränderungen der Lunge beschrieben: sechs Patienten hatten sichtbare Infiltrate, sechs einen Pleuraerguss und ein Patient hatte eine sichtbare Kaverne. Als weitere pulmonale Auffälligkeit wurde bei drei Patienten streifige, nicht näher bestimmte Zeichnungsvermehrungen beschrieben. Verkalkungen, die ein weiterer typischer Befund der Röntgen Thorax-Untersuchung von Tuberkulosepatienten sein können, fanden sich im untersuchten Kollektiv nicht.

Es zeigte sich im Ergebnis bei allen Patienten mit pulmonaler Beteiligung ein pathologischer radiologischer Befund der Lunge. Bei fünf weiteren Patienten ohne pulmonale Beteiligung wurde ein pathologischer Lungenbefund im Röntgen Thorax erhoben. Es handelte sich hierbei jeweils um einen Pleuraerguss. Die mikrobiologische Sputumuntersuchung zeigte bei diesen fünf Patienten ein negatives Ergebnis. Nach

statistischer Berechnung ist der Zusammenhang zwischen auffälligem radiologischen Lungenbefund und pulmonaler Beteiligung signifikant (Chi-Quadrat Test:  $p=0,0013$ ). Eine Übersicht über die Ergebnisse der radiologischen Untersuchung von den 24 untersuchten Patienten zeigt Abbildung 16.



**Abbildung 16:** Häufigkeit radiologischer Befunde bei HIV-Patienten mit Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 ( $n=24$ ). Röntgen Thorax-Untersuchung (links); Computertomographie des Thorax bei Patienten mit unauffälligem Röntgen Thorax (rechts)

### **3.3.2.2 Computertomographische Untersuchung**

Ein Computertomogramm (CT) von Thorax und/oder Abdomen wurde bei 25 Patienten durchgeführt. Zwei Patienten (8%) hatten im CT ein negatives Ergebnis. Es zeigten sich bei 16 Patienten (64%) vergrößerte Lymphknoten und 13 Patienten (52%) wiesen pulmonale Veränderungen auf, wobei ein Erguss bei fünf Patienten, Infiltrate bei vier, Rundherde bei fünf und Kavernen bei einem Patienten beschrieben wurden.

Ein höhergradiger Immundefekt ( $CD4\text{-Zellzahl} < 200/\mu\text{l}$ ) zeigte sich sowohl bei Patienten mit pulmonaler Beteiligung als auch bei Patienten mit Beteiligung der Lymphknoten. Eine Übersicht über diese Ergebnisse, aufgeteilt nach  $CD4\text{-Zellzahl}$ , gibt Abbildung 17.

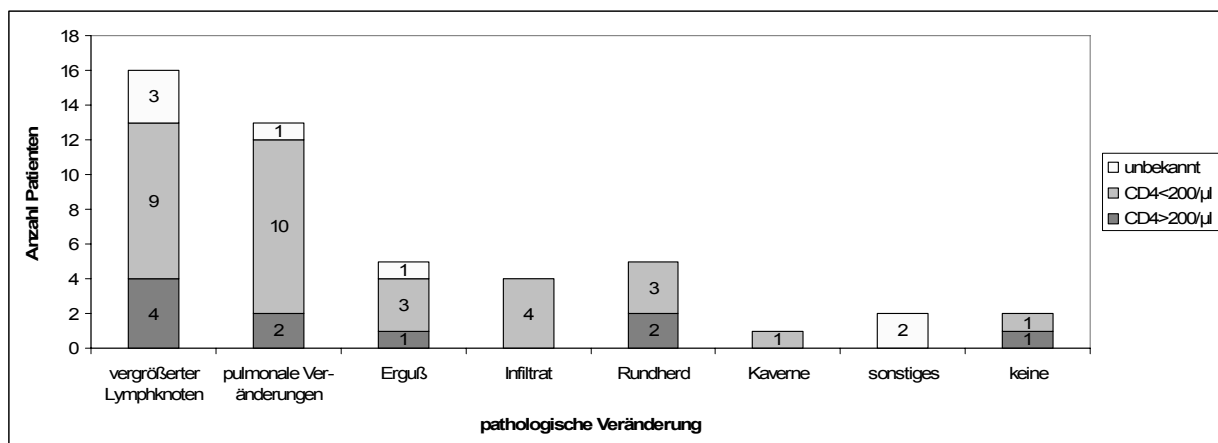
Von den 16 Patienten mit Lymphknotentuberkulose, wurde bei 15 eine computertomographische Untersuchung angeordnet. Davon zeigten 12 Patienten eindeutig pathologische Lymphknoten. Bei den restlichen drei Patienten mit unsicherem Ergebnis wurde eine Punktion des Lymphknotens vorgenommen. Bei einem Patienten ließen sich daraufhin mikroskopisch Tuberkelbakterien nachweisen, bei den beiden

anderen Patienten zeigte die mikrobiologische Untersuchung ein negatives Resultat. Insgesamt wurde bei neun von insgesamt 16 Patienten mit Verdacht auf Lymphknotentuberkulose im CT eine Punktion der Lymphknoten durchgeführt. Die anschließende mikrobiologische Untersuchung ergab bei acht Patienten einen Nachweis auf Mykobakterien. Nach statistischer Berechnung war der Zusammenhang zwischen auffälligen Lymphknoten im CT und tuberkulöser Lymphknotenbeteiligung nicht signifikant (Chi-Quadrat Test:  $p=0,07$ ).

Bei fünf Patienten mit computertomographisch festgestellten pulmonalen Veränderungen konnte eine pulmonale Tuberkulose nicht nachgewiesen werden, da mikrobiologische Sputumuntersuchungen ein negatives Ergebnis ergaben. Bei zwei Patienten, die computertomographisch keine pulmonale Beteiligung zeigten, stellte sich bei einem Patienten durch mikrobiologische Untersuchung bei dem zweiten Patienten durch einen auffälligen Röntgen Thorax eine pulmonale Beteiligung dar.

Statistisch gesehen war der Zusammenhang zwischen pulmonaler Beteiligung und computertomographischen Ergebnis signifikant (Chi-Quadrat Test:  $p=0,022$ ).

Es zeigten sich bei Patienten mit starker Immundefizienz häufiger sowohl pulmonale Veränderungen als auch vergrößerte Lymphknoten. Pulmonale Infiltrate zeigten sich nur bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter  $200/\mu\text{l}$ ; auch Pleuraergüsse kamen gehäuft bei diesen Patienten vor. Demgegenüber wiesen unter den Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen ( $>200/\mu\text{l}$ ) vier Patienten vergrößerte Lymphknoten und zwei Patienten eine pulmonale Beteiligung auf.



**Abbildung 17:** Ergebnisse der computertomographischen Untersuchung des Thorax bei HIV-Patienten mit Tuberkulose ( $n=25$ ) in der Bonner HIV-Kohorte in Abhängigkeit von der Höhe der absoluten CD4-Zellzahl bei Tuberkulosediagnose

### 3.3.2.3 Sonographische Untersuchung

In dem untersuchten Kollektiv wurde bei 21 Patienten eine sonographische Untersuchung des Abdomens veranlasst. Als Ergebnis zeigte sich, dass neun Patienten eine Splenomegalie aufwiesen, bei 12 Patienten war die Milz unauffällig. Eine sonographische Hepatomegalie wiesen acht Patienten auf. Eine normal große Leber zeigten zehn Patienten. Hinweise auf eine Leberfibrose konnte bei acht Patienten nachgewiesen werden. Von den Patienten mit sonographischen Zeichen der Leberfibrose hatten drei Patienten (37,5%)  $\gamma$ -GT-Werte von mehr als 55 U/l. Dieser Zusammenhang erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat Test:  $p=0,87$ ).

Es zeigte sich, dass von den acht Patienten mit sonographischen Zeichen der Leberfibrose bei zwei Patienten eine chronische Hepatitis B (insgesamt 66,7% der chronisch Hepatitis B erkrankten Patienten) und bei drei Patienten eine Hepatitis C (insgesamt 37,5% der Hepatitis C – Patienten) bekannt war. Bei einem Patienten mit sonographischen Zeichen der Leberfibrose war die Hepatitisserologie unbekannt.

### 3.3.2.4 Mikrobiologische Untersuchungen

Eine Übersicht über die Ergebnisse unterschiedlicher mikrobiologischer Untersuchungen verschiedener Untersuchungsmaterialien gibt Tabelle 9.

Ergebnis		Sputum	MNS	Stuhl	Blut	LK	Punktat	Liquor	Bron.	KM	Urin	BAL
Mikroskopie	positiv	3	2	1	0	6	1	1	1	0	1	3
	negativ	22	12	14	15	6	1	4	1	0	4	2
PCR	positiv	3	2	1	0	5	1	2	1	0	0	0
	negativ	16	7	8	8	1	1	2	0	2	2	1
Kultur	positiv	5	4	2	0	4	1	0	1	0	0	1
	negativ	15	5	9	8	1	1	2	0	0	6	1
in mindestens einem Verfahren	positiv	6	7	2	0	9	3	3	2	0	1	4
Mikrosk.+ PCR+Kultur	positiv	2	0	1	0	2	0	0	1	0	0	0
	negativ	15	5	8	7	0	1	2	0	1	2	1
Anzahl untersuchter Patienten		27	16	15	16	12	4	5	2	2	9	5

**Tabelle 9:** Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung bei HIV-Patienten mit Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (MNS: Magennüchternsaft; LK: Lymphknotenbiopsat; Punkt.: sonstiges Punktat; Bron.: Bronchoskopische Untersuchung; KM: Knochenmarksbiopsat; BAL: Bronchioalveoläre Lavage; PCR: Polymerase Chain Reaction; Mikrosk.+PCR+Kultur: Anzahl der jeweils positiven bzw. negativen Ergebnisse aller 3 Untersuchungsmethoden)

Die am häufigsten durchgeführte mikrobiologische Untersuchung zur Diagnose einer pulmonalen Tuberkulose war die Sputumuntersuchung, die bei 27 Patienten (93,1%) unternommen wurde. Insgesamt zeigten sechs Patienten (22,2%) mindestens ein positives Sputumergebnis. Dadurch konnte bei 54,5% der Patienten mit einer pulmonalen Beteiligung die Tuberkulose mikrobiologisch nachgewiesen werden. Ein positives Ergebnis aller drei Methoden der Sputumuntersuchung (Mikroskopie, PCR und Kultur) zeigte sich nur bei zwei Patienten (11,76%). Dieses Ergebnis wurde bei beiden Patienten auch radiologisch bestätigt. Hingegen wiesen 15 der untersuchten Patienten in allen drei Methoden ein negatives Ergebnis auf. Von diesen Patienten zeigten jedoch acht Patienten (53,3%) radiologisch bzw. computertomographisch pulmonale Veränderungen. Bei einem Patienten mit pulmonaler Beteiligung ergab nach einer negativen mikroskopischen und PCR Untersuchung erst die Kultur einen positiven Befund.

Bei 25 Patienten wurde das Sputum mikroskopisch untersucht. Von diesen zeigten insgesamt drei Patienten Tuberkelbakterien. Von den 22 Patienten mit negativem Ergebnis ergaben sich bei 12 Patienten (54,55%) radiologisch bzw. computertomographisch pulmonale Auffälligkeiten. Anhand einer Bronchioalveolären Lavage konnte bei zwei sputumpositiven Patienten und bei zwei sputumnegativen Patienten Tuberkelbakterien nachgewiesen werden. Es zeigte sich zwischen radiologischer Untersuchung und mikroskopischer Sputumuntersuchung kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat Test:  $p=0,13$ ).

Proben, die durch eine Bronchoskopie gewonnen wurden, ergaben bei zwei Patienten ein positives mikrobiologisches Resultat.

Von den 12 durchgeführten Lymphknotenpunktaten zeigte sich bei zwei Patienten (16,7%) in allen drei Untersuchungsverfahren ein positives Ergebnis, neun Patienten (75%) zeigten mindestens ein positives Ergebnis. Dadurch konnte bei 56,25% der Patienten mit Lymphknotentuberkulose diese mikrobiologisch nachgewiesen werden. Von diesen neun Patienten konnte bei acht eine Veränderung der Lymphknoten auch computertomographisch nachgewiesen werden. Der Zusammenhang von mikrobiologischem und bildgebendem Nachweis erwies sich statistisch gesehen als nicht signifikant (Chi-Quadrat Test:  $p=0,054$ ).

Eine Darmtuberkulose konnte sicher bei einem Patienten anhand mikrobiologischer Untersuchungen festgestellt werden. Ein zweiter Patient wies nach einem negativen mikroskopischen Befund eine positive Kultur der Stuhlprobe mit Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* auf.

Eine septische Ausbreitung der Tuberkulose im Blut konnte mikrobiologisch bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt werden.

Eine ZNS-Beteiligung im Rahmen der Tuberkulose konnte in einem Fall anhand einer mikroskopischen Untersuchung von Liquor und in zwei weiteren Fällen nach vorangegangenem negativem mikroskopischen Befund erst durch eine PCR-Untersuchung des Liquors nachgewiesen werden.

Von insgesamt zehn Proben konnten im Urin nur bei einem Patienten anhand einer mikroskopischen Untersuchung Mykobakterien festgestellt werden.

Einen Monat nach Tuberkulosediagnose wurde bei acht Patienten eine nochmalige mikrobiologische Untersuchung unterschiedlicher Untersuchungsmaterialien vorgenommen. Es konnte daraufhin bei vier Patienten (50%) weiterhin Mykobakterien nachgewiesen werden. Zwei der Patienten mit negativem Ergebnis hatten bereits bei Tuberkulosediagnose mikrobiologisch keinen Hinweis auf Mykobakterien gezeigt.

### **3.3.3 Antibiogramm**

Ein Antibiogramm wurde bei 12 Patienten (41,4%) angefertigt. Es zeigte sich, dass neun der untersuchten Patienten (75%) sensibel für alle getesteten Antibiotika waren. Resistenzen zeigten sich bei zwei Patienten (16,7%) gegen Isoniazid (INH) und bei einem Patienten (8,3%) gegen Streptomycin (SM). Von den beiden Patienten, die gegen INH resistent waren, war einer auch gegen Rifampicin (RMP) resistent. Bei dem zweiten INH-Patienten zeigte sich im Verlauf der tuberkulostatischen Therapie nicht nur eine Resistenz gegen INH, sondern er entwickelte auch eine Resistenz gegen SM und Protionamid. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Antibiogramme gibt Tabelle 10.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4-12
Isoniazid	+	+	-	-
Streptomycin	-	+	+	-
Rifampicin	+	-	-	-
Protionamid	-	+	-	-
<i>Herkunft</i>	<i>Europa</i>	<i>Afrika</i>	<i>Thailand</i>	-

**Tabelle 10:** Ergebnisse der Antibiogrammbestimmung bei 12 HIV-Patienten mit Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (+: resistent; -: sensibel)

### **3.3.4 Tuberkulostatische Therapie**

Von den 29 Patienten des Bonner Kollektivs verstarben zwei Patienten unter laufender tuberkulostatischer Therapie, ein Patient verstarb bevor eine solche eingeleitet werden konnte. Bei drei Patienten konnte nicht festgestellt werden, wie lange sie die tuberkulostatische Medikation eingenommen haben. Des Weiteren führten fünf Patienten zur Zeit der retrospektiven Analyse die Therapie fort. Von den verbleibenden 18 Patienten (62,1%), die ihre tuberkulostatische Therapie planmäßig durchführten und abschlossen, lag das Maximum der Therapiedauer bei 26 Monaten, das Minimum lag bei 6 Monaten. Im Median dauerte die tuberkulostatische Therapie 14 Monate an.

Von den 26 Patienten, bei denen das tuberkulostatische Schema bekannt war, haben 13 Patienten (50%) initial eine Vierfachkombination aus Medikamenten der 1. Wahl (INH, RMP, Ethambutol (EMB) bzw. Pyrazinamid (PZA), SM) erhalten. Die anderen 13 Patienten wurden initial mit anderen als den Medikamenten 1. Wahl behandelt (n=7) oder erhielten lediglich eine Dreifachkombination von Medikamenten der 1. Wahl (n=6). So erhielten vier Patienten (13,8%) anstatt Rifampicin das Medikament Rifabutin. Diese vier Patienten erhielten gleichzeitig eine antiretrovirale Therapie, davon drei einen Proteaseinhibitor. Der vierte Patient erhielt eine tuberkulostatische 3fach Kombination mit Rifabutin (RB, INH, EMB) und als antiretrovirale Therapie einen NNRTI und zwei NRTIs.

Vier weitere Patienten erhielten unter tuberkulostatischer Therapie mit Rifampicin einen Proteaseinhibitor. Bei einem Patienten kam es in der Folgezeit zu einer dekompensierten Niereninsuffizienz und einer Pneumocystis jirovecii Infektion, die zum

Tode des Patienten führte. Der zweite Patient zeigte keine Nebenwirkungen, jedoch stieg innerhalb von 12 Monaten die relative CD4-Zellzahl nur von 7% bei Tuberkulosedagnostik auf 13% an. Der dritte Patient wurde innerhalb eines Monats von Rifampicin auf Rifabutin umgestellt. Der vierte Patient zeigte im Verlauf der ersten 4 Wochen sowohl eine Isoniazid-Hepatitis als auch einen CD4-Zellzahlabfall von 9% auf 4%, worauf die Medikation gewechselt wurde, jedoch Rifampicin für 3 Monate weiterhin gegeben wurde und danach auf Rifabutin gewechselt wurde. Eine Übersicht über die eingesetzten tuberkulostatischen Therapieschemata zeigt Tabelle 11.

	Pat. 1	Pat. 2-3	Pat. 4-16	Pat. 17-20	Pat. 21-26	Pat. 27	Pat. 28	Pat. 29
Keine Therapie	1 <sup>†</sup>							
Therapieschema unbekannt		2 <sup>††</sup>						
4er Kombination aus Mittel der 1. Wahl <sup>*</sup>			13					
Gabe von Rifabutin				4				
3er Kombination aus Mittel der 1. Wahl <sup>*</sup>					6			
LEV+CYC+EMB						1		
RMP+EMB+PZA+CYC							1	
RMP+EMB+LEV+CYC								1

**Tabelle 11:** Verteilung der initial eingesetzten tuberkulostatischen Therapieschemata bei Patienten mit HIV und Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (n=29) (†: Patient eine Woche nach Tuberkulosediagnose verstorben, ††: unvollständige Aktenlage, <sup>\*</sup> eingesetzte Mittel 1. Wahl: Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin)

### **3.3.5 Unerwünschte Medikamentenwirkung**

#### **3.3.5.1 Allgemeines**

Nebenwirkungen, die das Blutbild betreffen, wie Leberwerte bzw. Serumkreatininwerte, werden im nächsten Kapitel 3.3.6 besprochen.

Insgesamt zeigten elf Patienten (42,31%) der 26 behandelten Patienten Nebenwirkungen unter tuberkulostatischer Therapie auf. Alle Patienten mit



Nebenwirkungen unter tuberkulostatischer Therapie erhielten eine antiretrovirale Therapie. Dieser Zusammenhang erwies sich jedoch als nicht signifikant (Chi-Quadrat Test  $p=0,063$ ). Bei einem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer medikamentös induzierten cholestatischen Hepatopathie einen Monat pausiert. Die tuberkulostatische Therapie wurde bei acht Patienten (30,77%) infolge Nebenwirkungen umgestellt.

Alle 26 behandelten Patienten haben entweder Isoniazid bzw. Ethambutol oder eine Kombination aus beiden Substanzen erhalten. Drei Patienten (11,5%) zeigten eine optische Neuropathie; zwei von diesen erhielten eine tuberkulostatische Kombination mit Ethambutol. Beim zweiten Patienten wurde die Therapie mit Ethambutol fortgeführt. Der dritte Patient erhielt nur INH, PZA und SM. Hier wurde ein Vitamin B6-Präparat der Medikation hinzugefügt. Eine periphere Neuropathie unter INH zeigte sich bei einem Patienten (4,5%).

Laborchemische Zeichen einer Hepatitis entwickelten sich bei sechs von insgesamt 24 Patienten (25%), die entweder Isoniazid bzw. Rifampicin oder beides einnahmen. Diese Patienten erhielten zusätzlich eine antiretrovirale Therapie. Das gehäufte Aufkommen von laborchemischen Zeichen einer Hepatitis bei Patienten unter antiretroviraler Therapie erwies sich als nicht signifikant (Chi-Quadrat Test  $p=0,23$ ). Bei allen sechs Patienten wurde daraufhin INH abgesetzt und auf ein Reservemedikament gewechselt. Zur Anwendung kamen hierbei vor allem Levofloxacin und Terizidon.

Zwei Patienten (10%) von insgesamt 20 Patienten unter Rifampicin-Therapie entwickelten ein Flu-Syndrom. Ein Patient zeigte neben dem Flu-Syndrom auch eine Isoniazid induzierte Hepatitis. Die Tagesdosis von Rifampicin lag bei diesem Patienten bei 750 mg/d, sie lag damit gewichtsadaptiert um 1,5mg/kg unterhalb der empfohlenen Tagesdosis von 10mg/kg Körpergewicht. Bei dem zweiten Patient mit Flu-Syndrom unter Rifampicin lag die Tagesdosis von 600mg gewichtsbezogen 0,8mg/kg unterhalb der empfohlenen Tagesdosis.

### **3.3.5.2 Letalität und Rezidivrate**

Drei Patienten (10%) verstarben im Verlauf der Tuberkuloseerkrankung. Eine Übersicht über den Krankheitsverlauf dieser drei Patienten gibt Tabelle 12. Bei allen drei Patienten wurde die HIV-Infektion bereits Monate vor Tuberkuloseinfektion diagnostiziert. Alle drei

Patienten zeigten bereits bei Tuberkulosediagnose klinisch einen fortgeschrittenen Immundefekt. Zwei Patienten waren bereits AIDS-definierend erkrankt (CDC C) und ein Patient wies HIV-assoziierte Symptome (CDC B) auf. Bei zwei Patienten war die absolute CD4-Zellzahl bei Tuberkulosediagnose bekannt, sie betrug 116/ $\mu$ l bzw. 49/ $\mu$ l. Grund für den letalen Ausgang war beim ersten Patienten eine HIV-Nephropathie, die zwei Monate nach Tuberkulosediagnose zu einer dekompensierten Niereninsuffizienz führte. In der Autopsie konnte bei diesem käsige Nekrosen in der Lunge nachgewiesen werden. Der zweite Patient verstarb eine Woche nach Tuberkulosediagnose unter dem Bild eines septischen Schocks mit Kreislaufversagen, metabolischer Azidose und einem Thrombozyten- und Leukozytenabfall. Beim dritten Patienten konnte die genaue Todesursache anhand Aktenlage nicht bestimmt werden. Dieser Patient verstarb ein Jahr nach Tuberkulosediagnose und hatte zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose eine zusätzliche cerebrale Toxoplasmoseinfektion.

Im ersten Fall war den Akteneintragungen eine schlechte Adhärenz des Patienten zur verordneten Medikation zu entnehmen, in den beiden anderen Fällen ließen fehlende Vermerke zu möglichen Adhärenzschwierigkeiten diesen Schluss nicht zu.

Pat.nr	Zeitdauer HIV-diagnose bis Tuberkulose-diagnose	ART	Weitere Ols	Tuberkuloseart	CD4-Zellzahl bei Tuberkulose-diagnose (Zellen/ $\mu$ l)	verstorben nach Tuberkulose-diagnose	Verlauf
7	96 m	begonnen mit Tuberkulose-diagnose	unbekannt	Lymphknoten	116	2 Monaten	HIV-Nephropathie, Niereninsuffizienz
21	72 m	nein	Soor	pulmonal	nicht bestimmt	1 Woche	Metabolische Azidose, Thrombozyten- und Leukozytensturz, Kreislaufversagen
31	84 m	ja	Herpes Zoster, Toxoplasmoseinfektion	cerebral	49	1 Jahr	Herdenzephalitis

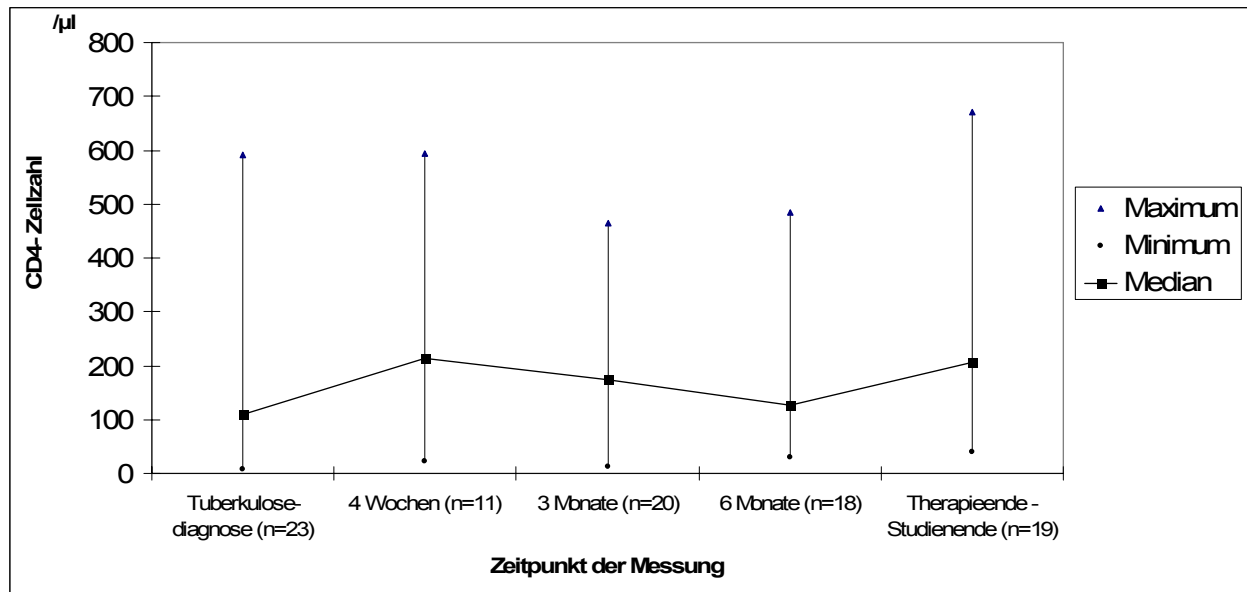
**Tabelle 12:** Todesfälle bei HIV-infizierten Patienten mit Tuberkulose (n=3) in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005

Bei sieben Patienten (24,1%) kam es zu einem rezidivierenden Ausbruch der Tuberkulose. Davon waren zwei Patienten (29%) aus Hochprävalenzgebieten, vier Patienten (57,1%) kamen aus Europa. Bei 15 Patienten (51,7%) wurde ein erneuter Ausbruch nicht dokumentiert.

### 3.3.6 Laborparameter im Verlauf

#### 3.3.6.1 CD4-Zellzahl

Eine Übersicht über die CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose wurde bereits in Kapitel 3.2.3.1 erstellt. Abbildung 18 zeigt die absolute CD4-Zellzahl im Verlauf der Tuberkulosebehandlung bei allen Patienten.

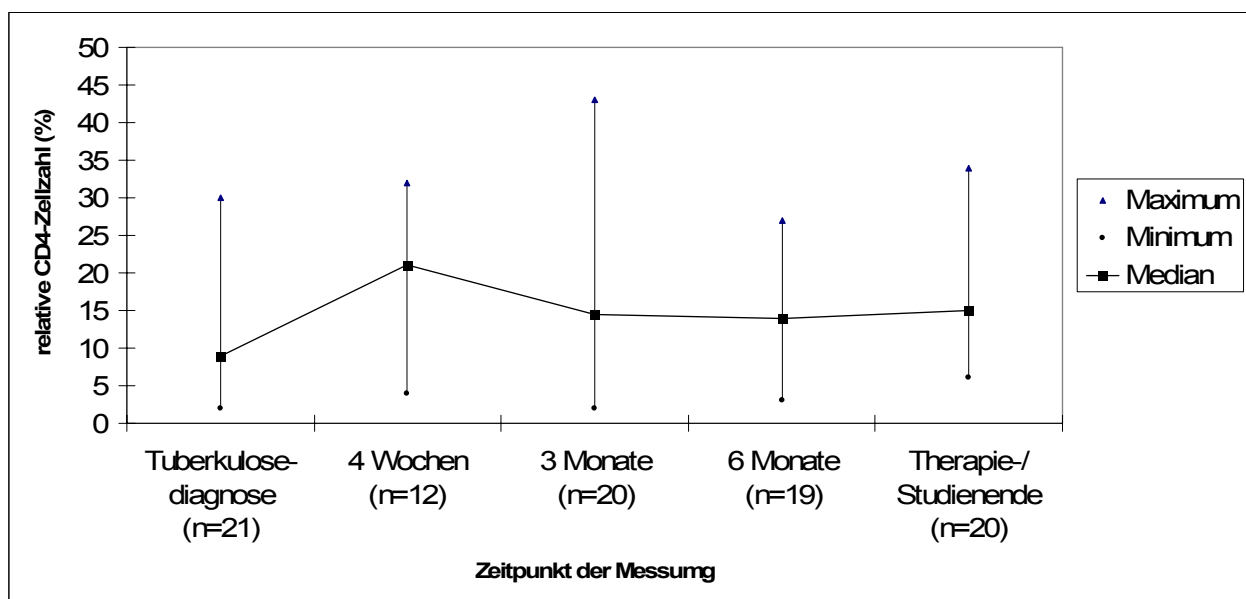


**Abbildung 18:** Verlauf der absoluten CD4-Zellzahl (Median mit Minimum und Maximum) während der Tuberkulosebehandlung bei HIV-Patienten mit Tuberkulose in der Bonner Kohorte 1988-2005

Vier Wochen nach Beginn einer tuberkulostatischen Therapie zeigte sich im Median ein CD4-Zellzahlanstieg von 113/µl (Min.: -47/µl, Max.: 255/µl). Während die mediane CD4-Zellzahl danach wieder einen leichten Abfall zeigte, lag sie zum Therapie- bzw. Studienende wieder im Vergleich zum Diagnosezeitpunkt der Tuberkulose um 113/µl (Min.: -88/µl; Max.: 355/µl) höher. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,42$ ). Bei Patienten, die bereits vor Diagnose der Tuberkulose eine antiretrovirale Therapie erhielten oder bei denen mit einer antiretroviralen Therapie mit Tuberkulosediagnose begonnen wurde, ist ein CD4-Zellzahlanstieg von Tuberkulosediagnose zu Therapie-/ Studienende im Median um 126,5/µl (Min.: -37/µl, Max.: 355/µl) beobachtet worden, während Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten von Tuberkulosediagnose bis Therapie-/ Studienende lediglich einen CD4-Zellzahlanstieg im Median von 16/µl (Min.: -88/µl, Max.: 101/µl) aufwiesen. Dieser

Unterschied der absoluten CD4-Zellzahl bei Patienten mit bzw. ohne antiretroviraler Therapie zeigte statistisch keine Signifikanz (Students t-Test:  $p=0,06$ ).

Die relative CD4-Zellzahl betrug bei Diagnose der Tuberkulose im Median 9% (Min.: 2%, Max.: 30%). Sie stieg innerhalb von 4 Wochen im Median auf 21% (Min.: 4%, Max.: 32%). Bei Therapie- bzw. Studienende hingegen lag die CD4-Zellzahl im Median bei 15% (Min.: 6%, Max.: 34%). Dieser Verlauf der relativen CD4-Zellzahl zeigte statistisch keine Signifikanz (Students t-Test:  $p=0,10$ ). Eine Übersicht über den Verlauf der relativen CD4-Zellzahl während der Tuberkulosetherapie zeigt Abbildung 19.



**Abbildung 19:** Verlauf der relativen CD4-Zellzahl (Median mit Minimum und Maximum) im Verlauf der Tuberkulosebehandlung bei HIV-Patienten mit Tuberkulose in der Bonner Kohorte 1988-2005

### 3.3.6.2 HIV-RNA

Es zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv zu Beginn der Tuberkulose im Median eine HI-Viruslast von 47.518 Kopien/ml (Min.: <50 Kopien/ml, Max.: >500.000 Kopien/ml). Die HI-Viruslast sank auf einen Median von unter 50 Kopien/ml (Min.: <50 Kopien/ml, Max.: 160.000 Kopien/ml) bei Therapie- bzw. Studienende. Dieser Unterschied war statistisch gesehen signifikant (Students t-Test:  $p=0,006$ ).

Bei Patienten, die unter Tuberkulostatikatherapie auch eine antiretrovirale Therapie erhalten haben, sank die HI-Viruslast im Median von 39.396,5 Kopien/ml (Min.: <50 Kopien/ml, Max.: >500.000 Kopien/ml) bei Tuberkulosediagnose auf im Median unter 50

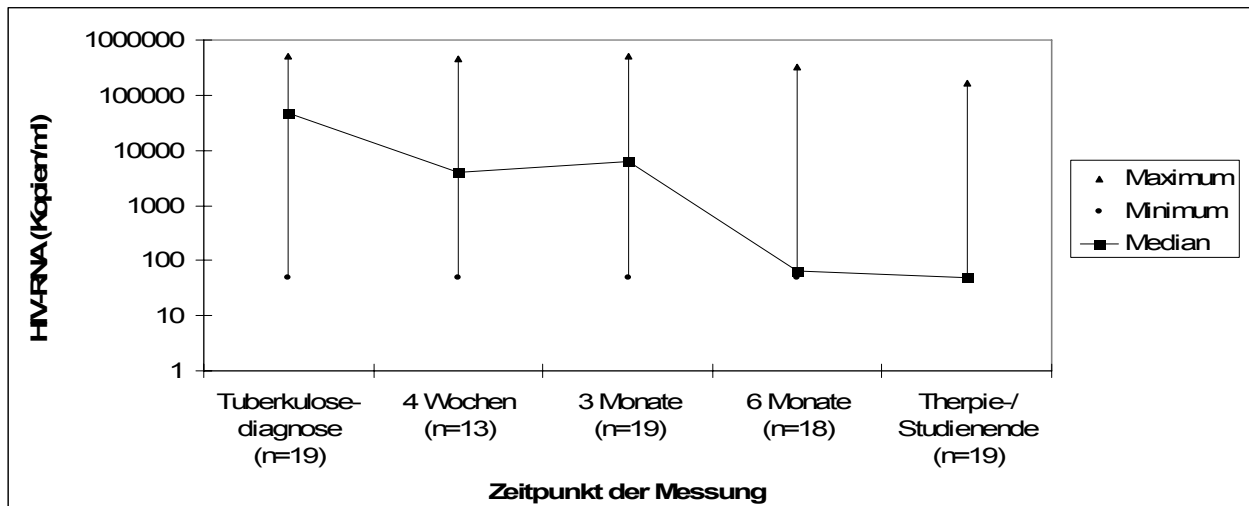
Kopien/ml (Min.: <50 Kopien/ml, Max.: 160.000 Kopien/ml) bei Therapie-/ Studienende. Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, hatten eine HI-Viruslast bei Tuberkulosedagnostik von im Median 72.000 Kopien/ml (Min.: 29.000 Kopien/ml, Max.: 108407 Kopien/ml). Bei Therapieende wiesen diese Patienten eine HI-Viruslast von im Median 18.004 Kopien/ml auf (Min.: 4.200 Kopien/ml, Max.: 20.995 Kopien/ml). Statistisch gesehen war der Abfall der Viruslast von Diagnose der Tuberkulose bis Therapie- bzw. Studienende bei Patienten unter antiretroviraler Therapie signifikant (Students t-Test:  $p=0,009$ ), wohingegen der Abfall der Viruslast im gleichen Zeitraum bei Patienten ohne antiretrovirale Therapie statistisch gesehen nicht signifikant war (Students t-Test:  $p=0,078$ ).

Acht Patienten erhielten bereits eine antiretrovirale Therapie bei Diagnose der Tuberkulose. Von diesen Patienten wiesen zwei Patienten eine HI-Viruslast von unter 50 Kopien/ml auf. Die HI-Viruslast veränderte sich bei diesen beiden Patienten im Verlauf der tuberkulostatischen Therapie nicht.

Von den 15 Patienten, die vor Tuberkulosediagnose keine antiretrovirale Therapie bekamen, aber mit der tuberkulostatischen Therapie auch mit einer antiretroviralen Therapie begonnen haben, zeigte kein Patient bei Tuberkulosediagnose eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Drei Patienten hatten eine Viruslast von über 500.000 Kopien/ml. Die Viruslast sank bei allen drei Patienten im Verlauf der tuberkulostatischen Therapie unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml.

Insgesamt wurde bei acht (53,3%) von diesen 15 Patienten zu Therapie-/ Studienende eine Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml festgestellt. Die Änderung der Viruslast von Beginn bis zum Ende der Therapie bei diesen Patienten war statistisch signifikant (Students t-Test:  $p=0,0079$ ).

Abbildung 20 zeigt den Verlauf der HI-Viruslast während der tuberkulostatischen Therapie des gesamten Kollektivs.

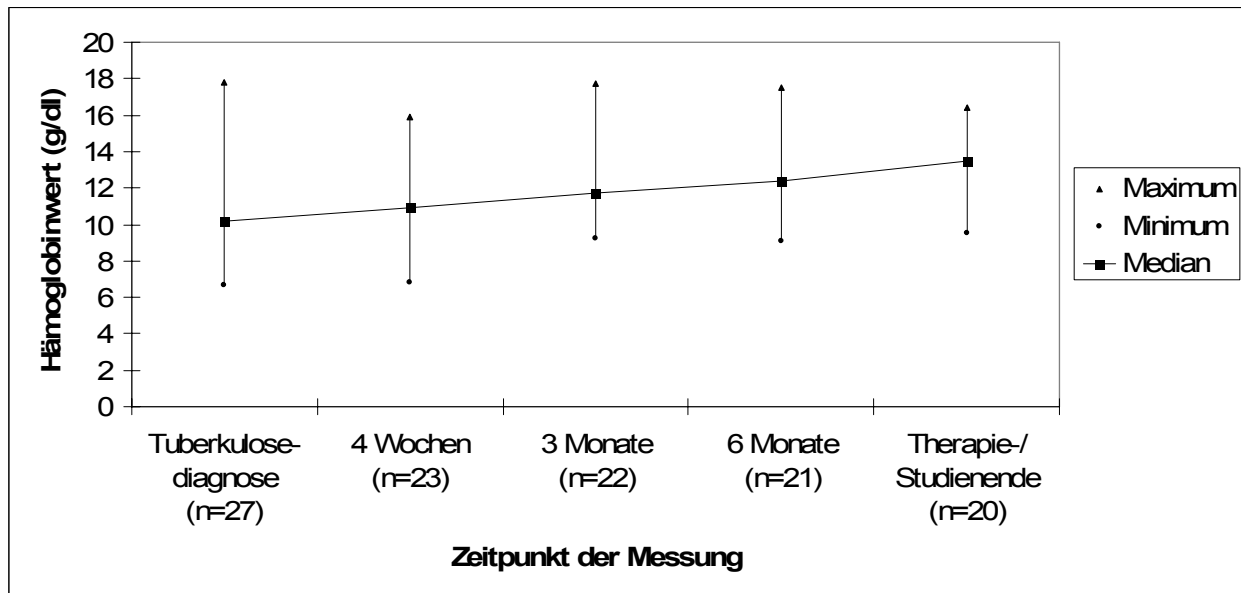


**Abbildung 20:** Verlauf der HI-Viruslast (Median mit Minimum und Maximum) bei allen untersuchten Patienten mit HIV und Tuberkulose während der Tuberkulosebehandlung in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 (ein Minimum von 50 Kopien/ml entspricht einem Wert <50 Kopien/ml)

### 3.3.6.3 Hämoglobin und Thrombozyten

Anämien und Thrombozytopenien bei HIV-infizierten können sowohl HIV-bedingt oder als unerwünschte Medikamentenwirkung auftreten. Auch unter tuberkulostatischer Therapie kann es z.B. unter Rifampicin zu einer Thrombozytopenie kommen.

Der Hämoglobinwert lag bei Tuberkulosediagnose beim Kollektiv im Median bei 10,2 g/dl (Min.: 6,7 g/dl, Max.: 17,8 g/dl). Der Hämoglobinwert stieg bis zum Ende der Therapie bzw. der Studie auf im Median 13,5 g/dl an (Min.: 9,5 g/dl, Max.: 16,4 g/dl). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Students t-Test:  $p=0,0017$ ). Eine Übersicht über den Verlauf des medianen Hämoglobinwertes unter tuberkulostatischer Behandlung zeigt Abbildung 21.



**Abbildung 21:** Verlauf der Hämoglobinwerte (Median mit Minimum und Maximum) bei allen untersuchten Patienten mit HIV und Tuberkulose in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005 während der Tuberkulosebehandlung

Insgesamt litten bei Tuberkulosediagnose insgesamt vier Patienten unter einer schweren Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl. Bei drei dieser Patienten stieg der Hämoglobinwert im Verlauf der Behandlung auf über 10 g/dl an. Beim vierten Patienten war die Aktenlage lückenhaft, so dass eine Wiedergabe des Verlaufs nicht möglich war.

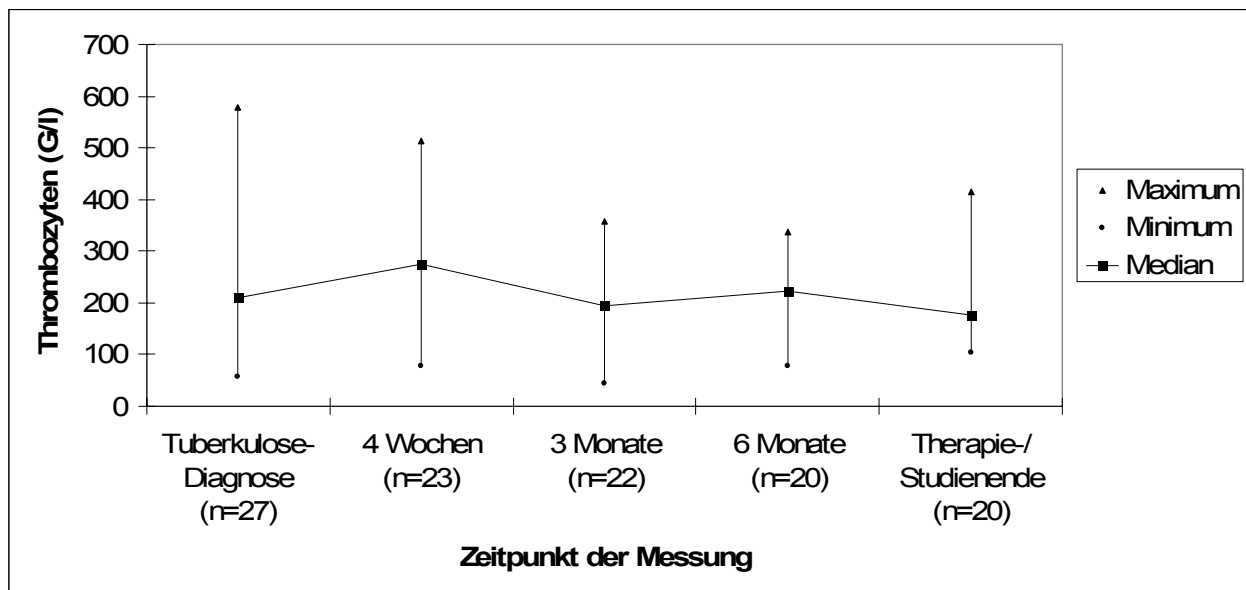
Am Ende der Therapie- bzw. Studienende konnte nur bei drei Patienten ein Hämoglobinwert unter 12 g/dl festgestellt werden (Patient A: 10,9 g/dl, Patient B: 10,7 mg/dl, Patient C: 9,5 g/dl).

Die Thrombozytenwerte konnten zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose bei 27 Patienten (93,1%) bestimmt werden. Es zeigte sich ein Median von 211 G/l (Min.: 57 G/l, Max.: 579 G/l). Dieser Wert sank bei Therapie-/ Studienende auf den Median von 175,5 G/l (Min.: 103 G/l, Max.: 415 G/l). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Students t-Test  $p=0,11$ ).

Bei Patienten, die zu Beginn der Tuberkulose keine antiretrovirale Therapie erhielten, lag der Median bei 202,5 G/l (Min.: 57 G/l, Max.: 576 G/l) im Gegensatz zu den Patienten mit antiretroviraler Therapie, bei denen der Median bei 224 G/l (Min.: 67 G/l, Max.: 579 G/l) lag. Während die Thrombozytenzahlen bei den Patienten ohne antiretroviraler Therapie bis Therapie- bzw. Studienende auf im Median 184 G/l (Min.:

149 G/l, Max.: 216 G/l) abnahm, sank sie bei Patienten, die mit der Tuberkulosediagnose eine antiretrovirale Therapie begonnen haben, nur unwesentlich bis Therapie- bzw. Studienende auf im Median 170 G/l ab (Min.: 103 G/l, Max.: 352 G/l). Die mediane Thrombozytenzahl lag bei Patienten, die bereits vor Tuberkulosediagnose eine antiretrovirale Therapie bekamen, zum Therapie-/ Studienende bei 181 G/l (Min.: 115 G/l, Max.: 415). Statistisch gesehen zeigte sich in der Thrombozytenzahl im Vergleich von Tuberkulosediagnose zu Therapie- bzw. Studienende bei Patienten ohne antiretroviraler Therapie keine Signifikanz (Students t-Test:  $p=0,68$ ). Bei Patienten, die mit Tuberkulosediagnose ihre ART begonnen haben, bzw. bei Patienten, die schon vor Tuberkulosediagnose eine ART erhielten, zeigte sich in der Thrombozytenzahl bei Tuberkulosediagnose im Vergleich zum Therapie- bzw. Studienende kein signifikanter Unterschied (Students t-Test:  $p=0,22$  bzw.  $p=0,33$ )

Abbildung 22 stellt eine Übersicht über den Thrombozytenverlauf von allen Patienten während der Tuberkulosebehandlung dar.



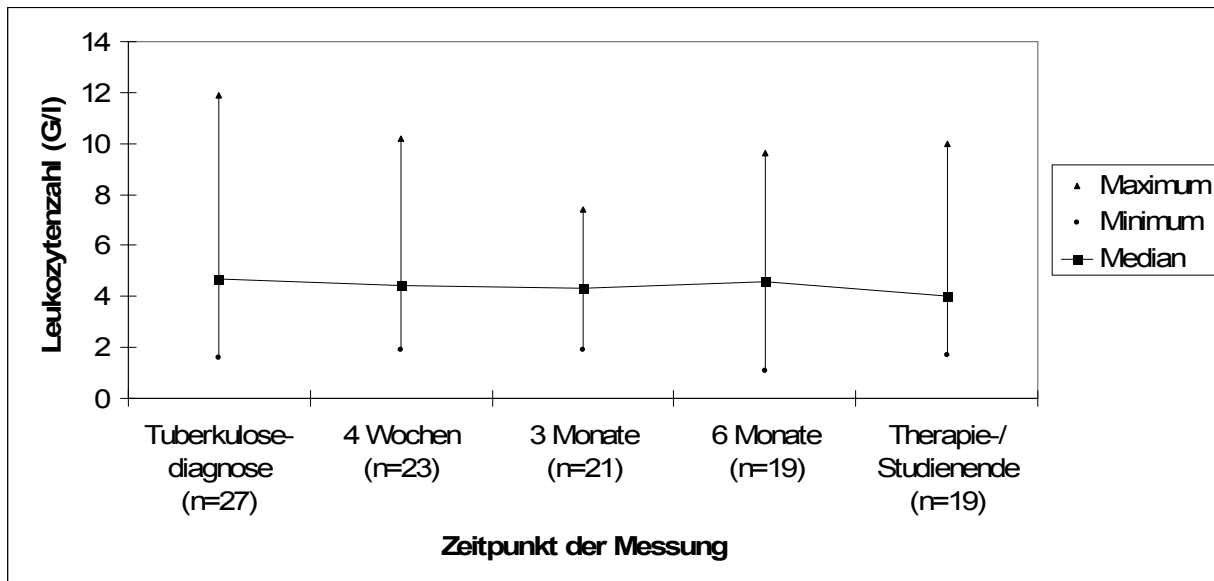
**Abbildung 22:** Verlauf der Thrombozytenwerte (Median mit Minimum und Maximum) bei allen untersuchten Patienten mit HIV und Tuberkulose während der Tuberkulosebehandlung in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005



### **3.3.6.4 Leukozyten**

Die mediane Leukozytenzahl hat sich unter der tuberkulostatischen Therapie kaum verändert. Die Leukozytenzahl lag zu Beginn der Tuberkulosediagnose im Median bei allen Patienten bei 4,7 G/l (Min.: 1,6 G/l, Max.: 11,9 G/l). Dieser Wert lag zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose bei Patienten, die bereits eine antiretrovirale Therapie erhalten haben, im Median bei 3,99 G/l (Min.: 2,2 G/l, Max.: 5,9 G/l). Patienten, die keine antiretrovirale Therapie erhielten, hatten zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose eine höhere Leukozytenzahl von im Median bei 4,9 G/l (Min.: 1,6 G/l, Max.: 11,9 G/l). Dieser Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne antiretroviraler Therapie erwies sich als statistisch signifikant (Students t-Test:  $p=0,046$ ).

Zum Therapie- bzw. Studienende lag die mediane Leukozytenzahl bei allen Patienten bei 4 G/l (Min.: 1,7 G/l, Max.: 9,97 G/l). Der Unterschied im Vergleich zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose war dabei statistisch nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,27$ ). Patienten, die bereits antiretroviral behandelt wurden bzw. mit einer antiretroviralen Therapie mit Tuberkulosediagnose begonnen haben, hatten im Median zum Therapie- bzw. Studienende eine Leukozytenzahl von 3,6 G/l (Min.: 1,7 G/l, Max.: 9,97 G/l). Auch hier zeigte sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose kein signifikanter Unterschied (Students t-Test:  $p=0,55$ ). Im Gegensatz hierzu hatten Patienten ohne antiretroviraler Therapie eine Leukozytenzahl im Median von 4,1 G/l (Min.: 1,7 G/l, Max.: 8,2 G/l) bei Therapie-/ Studienende. Es zeigte sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose statistisch kein signifikanter Unterschied (Students t-Test:  $p=0,31$ ). Abbildung 23 gibt eine Übersicht über den Verlauf der Leukozytenzahl des gesamten Kollektivs während der Tuberkulosebehandlung.



**Abbildung 23:** Verlauf der Leukozytenwerte (Median mit Minimum und Maximum) aller untersuchten Patienten mit HIV und Tuberkulose während der Tuberkulosebehandlung in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005

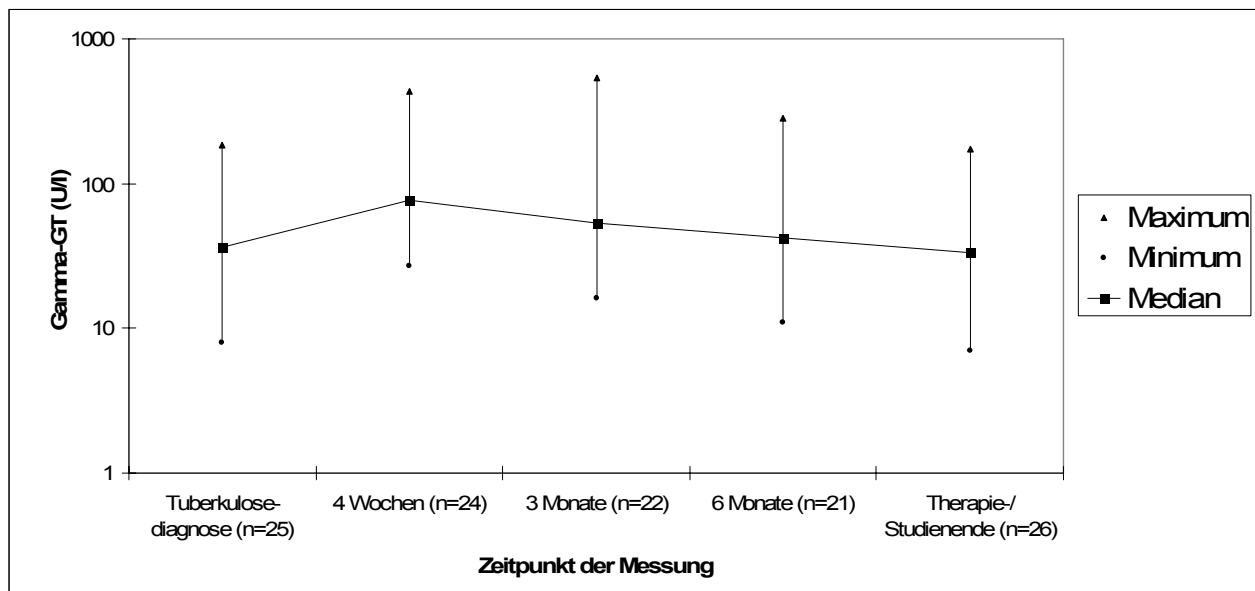
### 3.3.6.5 $\gamma$ -GT (Glutamytranspeptidase) und GOT (Glutamatoxalacetat-Transaminase)

Zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose ergab sich im Kollektiv ein  $\gamma$ -GT-Wert im Median in Höhe von 36 U/l (Min.: 8 U/l, Max.: 184 U/l). Dieser stieg innerhalb von 4 Wochen auf 76 U/l an (Min.: 27 U/l, Max.: 436 U/l). Dies erwies sich als statistisch signifikant (Students t-Test:  $p=0,04$ ). Daraufhin sank der Wert wieder bei Therapie- bzw. Studienende auf den Median von 33,5 U/l (Min.: 7 U/l, Max.: 174 G/l). Es zeigte sich dabei statistisch im Vergleich von Tuberkulosediagnose zu Therapie- bzw. Studienende keine Signifikanz (Students t-Test:  $p=0,92$ ). Eine Übersicht über den Verlauf der  $\gamma$ -GT-Werte während der Tuberkulosebehandlung zeigt Abbildung 24.

Wie bereits im Kapitel 3.3.5 beschrieben, kam es bei sechs Patienten zu einer INH-induzierten Hepatitis. Diese hatten einen maximalen  $\gamma$ -GT Wert von im Median 198,5 G/l (Min.: 37 G/l, Max.: 534 G/l). Nach Auftreten des Maximalwertes wurde Isoniazid abgesetzt und auf ein Reservemedikament gewechselt. Danach kam es zu einem Abfall der  $\gamma$ -GT Werte auf den Median bei Therapie- bzw. Studienende von 42,5 U/l (Min.: 15 U/l, Max.: 69 U/l). Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (Students t-Test:  $p=0,043$ ).

Bei den Patienten ohne Umstellung der INH-Therapie zeigte sich als Maximalwert während der Therapie ein  $\gamma$ -GT-Wert im Median von 84,4 U/l (Min.: 27 U/l, Max.: 477 U/l). Bei Therapieende hatten diese Patienten im Median einen Wert von 32,5 U/l (Min.: 7 U/l, Max.: 174 U/l). Dieser Unterschied erwies sich statistisch gesehen als nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,06$ ).

Das untersuchte Kollektiv wies im Median einen GOT-Wert bei Tuberkulosediagnose von 21 U/l auf (Min.: 7 U/l, Max.: 54 U/l). Dieser Wert sank auf den Median von 17,95 U/l (Min.: 4 U/l, Max.: 74 U/l) bei Therapie- bzw. Studienende. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz (Students t-Test:  $p=0,99$ ).



**Abbildung 24:** Verlauf der  $\gamma$ -GT-Werte (Median mit Minimum und Maximum) bei allen untersuchten Patienten mit HIV und Tuberkulose während der Tuberkulosebehandlung in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005

### **3.3.6.6 Harnsäure und Kreatinin**

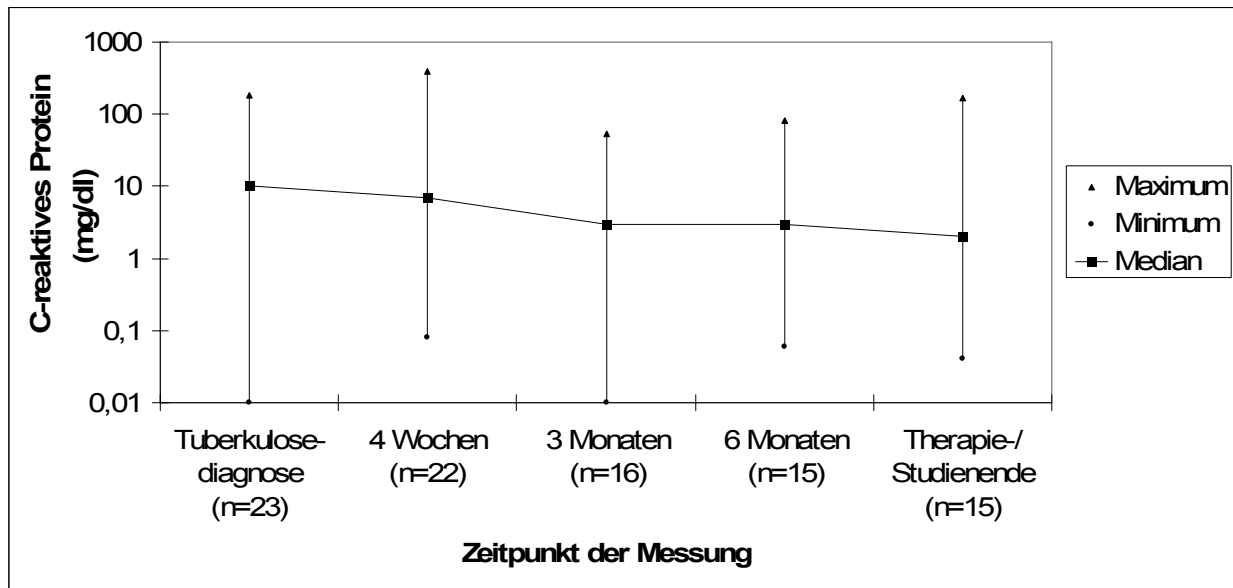
Das Kollektiv zeigte zu Beginn der Tuberkulosediagnose einen Harnsäurewert im Serum von im Median 4,35 mg/dl (Min.: 2,1 mg/dl, Max.: 10,2 mg/dl). Dieser Wert stieg innerhalb von vier Wochen auf Harnsäurewerte von im Median 8,4 mg/dl (Min.: 3,5 mg/dl, Max.: 17,8 mg/dl). Bei Therapie- bzw. Studienende hatten die Patienten einen Harnsäurewert von im Median 4,6 mg/dl (Min.: 1,9 mg/dl, Max.: 17,8 mg/dl). Es zeigte sich im Vergleich zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose kein signifikanter Unterschied (Students t-Test:  $p=0,42$ ).

Die Kreatininwerte lagen im untersuchten Kollektiv zu Beginn der Tuberkulosediagnose im Median bei 0,8 mg/dl (Min.: 0,6 mg/dl, Max.: 1,87 mg/dl). Die Kreatininwerte änderten sich unter Tuberkulosetherapie kaum. Bei Therapie- bzw. Studienende lagen die Kreatininwerte im Median bei 0,8 mg/dl (Min.: 0,1 mg/dl, Max.: 1,02 mg/dl). Die Änderung der Kreatininwerte von Beginn bis zum Ende der Therapie bei diesen Patienten war statistisch nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,10$ ).

### **3.3.6.7 CRP (C-reaktives-Protein) und BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit)**

Der CRP-Wert wurde bei 23 Patienten (79,3%) zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose bestimmt. Der Median zu Beginn der Tuberkulosediagnose lag bei 10 mg/dl (Min.: 0 mg/dl, Max.: 184 mg/dl). Zu diesem Zeitpunkt hatten drei Patienten (13%) einen CRP-Wert unter 1 mg/dl. Der CRP-Wert nahm unter tuberkulostatischer Therapie innerhalb von vier Wochen im Median um 3,3 mg/dl (Min.: -101 mg/dl, Max.: 262 mg/dl) ab. Dies war statistisch nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,95$ ). Am Ende der Therapie bzw. Studie lag der Median des CRP-Wertes im Kollektiv bei 2 mg/dl (Min.: 0,04 mg/dl, Max.: 166 mg/dl). Der Unterschied des CRP-Wertes im Kollektiv von Tuberkulosediagnose zu Therapie- bzw. Studienende zeigte eine statistische Signifikanz (Students t-Test:  $p=0,044$ ).

Eine Übersicht über den Verlauf des CRP-Wertes unter tuberkulostatischen Behandlung gibt Abbildung 25.



**Abbildung 25:** Verlauf des CRP-Wertes (Median mit Minimum und Maximum) bei allen untersuchten Patienten mit HIV und Tuberkulose unter Tuberkulosebehandlung in der Bonner HIV-Kohorte 1988-2005

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit lag im untersuchten Kollektiv zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose im Median bei 117,5mm/h (Min.: 65mm/h, Max.: >120mm/h). Von den zwölf Patienten, bei denen eine BSG bei Tuberkulosediagnose bestimmt wurde, hatten sechs Patienten (50%) eine BSG von mehr als 120mm/h. Zum Zeitpunkt des Therapie- bzw. Studienendes lag der BSG-Median bei 45mm/h (Min.: 2mm/h, Max.: >120mm/h). Der Unterschied der BSG zwischen Tuberkulosediagnose und Therapie- bzw. Studienende war statistisch signifikant (Students t-Test:  $p=0,000007$ ).

### **3.3.6.8 AP (Alkalische Phosphatase) und LDH (Laktatdehydrogenase)**

Die alkalische Phosphatase hatte im Kollektiv zu Beginn der Tuberkulosetherapie im Median einen Wert von 127 U/l (Min.: 44 U/l, Max.: 366 U/l). Der Wert änderte sich während der tuberkulostatischen Therapie kaum und lag im Median zum Zeitpunkt des Therapie- bzw. Studienendes bei 100 U/l (Min.: 61 U/l, Max.: 559 U/l). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,8$ ).

Die Laktatdehydrogenase hatte zu Beginn der Tuberkulosetherapie im Median einen Wert von 248,5 U/l (Min.: 42 U/l, Max.: 534 U/l). Bis zum Therapie- bzw. Studienende

sank die LDH deutlich auf im Median 195 U/l (Min.: 69 U/l, Max.: 416 U/l). Auch dieser Abfall der LDH im Vergleich zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose war statistisch gesehen nicht signifikant (Students t-Test:  $p=0,06$ ).

#### **3.3.6.9 Bilirubin**

Der Bilirubinwert des Kollektivs hatte bei Beginn der Tuberkulosetherapie im Median einen Wert von 0,4 mg/dl (Min.: 0,13 mg/dl, Max.: 2,03 mg/dl). Dieser Wert änderte sich unter tuberkulostatischer Therapie nur wenig und hatte im Median bei Therapie- bzw. Studienende einen Wert von 0,45 mg/dl (Min.: 0,1 mg/dl, Max.: 2,87 mg/dl). Dieser Unterschied war statistisch gesehen signifikant (Students t-Test:  $p=0,40$ ).

## **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden Krankenunterlagen von insgesamt 29 Patienten analysiert, die neben einer Infektion mit dem HI-Virus auch eine Tuberkuloseerkrankung aufwiesen. Diese Patienten befanden bzw. befinden sich aufgrund ihrer HIV-Erkrankung an der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn in Behandlung. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich dabei von 1988 bis 2005. Dies entspricht 2,2% der in der Ambulanz behandelten Patienten. Der Schwerpunkt dieser retrospektiven Analyse wurde auf Diagnostik und Therapie der Tuberkulose gelegt. Hierzu wurden vor allem epidemiologische, klinische und laborchemische Daten der Patienten erfasst.

HIV-Patienten haben infolge ihres Immundefektes ein erhöhtes Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken, was sich in einer höheren Inzidenz einerseits (Sepkowitz et al. 1995; Shafer et al. 1995; Nakata et al. 2000) und schlechteren Verläufen der Tuberkulose andererseits (Liberato et al. 2002; Daley et al. 1992) bei HIV-infizierten gegenüber nicht HIV-infizierten Patienten niederschlägt. Die hohe Mortalität der Tuberkulose bei Koinfektion unterstreicht die Bedeutung einer präzisen Diagnostik und einer suffizienten Therapie (Raviglione 1995).

### **4.1 Epidemiologie und Transmissionsrisiko**

Insgesamt lässt sich seit Anfang der 90er Jahre eine Zunahme von Tuberkuloseerkrankungen bei HIV-infizierten im Bonner Kollektiv erkennen. So wurden in den Jahren 1990-1994 nur zwei Fälle diagnostiziert. In den Jahren 1995-2000 und 2001-2005 waren es dagegen jeweils 13 Fälle. In der Bundesrepublik wurde vom Robert Koch Institut (RKI) in den letzten Jahren eine kontinuierliche Abnahme der Tuberkulose-Inzidenz beobachtet (RKI 2006). Auch die Inzidenz der Tuberkulose bei HIV-Infizierten zeigte nach Angaben des RKI in Deutschland in den letzten Jahren eine Abnahme (Dr. U. Marcus, RKI, persönliche Kommunikation). Einschränkend muss festgestellt werden, dass in Deutschland eine Koinfektion der Tuberkulose und HIV-Infektion nicht zentral gemeldet werden muss, wie jede einzelne Erkrankung für sich, sodass es keine umfassenden epidemiologischen Zahlen für die Bundesrepublik gibt. Die Diskrepanz unserer Beobachtungen zum allgemein berichteten Trend könnte damit

zusammenhängen, dass im Beobachtungszeitraum die Zahl der behandelten HIV-Patienten insgesamt zugenommen hat und damit auch eine Zunahme der beobachteten Tuberkulose-Fälle zustande kam. Des Weiteren verzeichnete die Bonner HIV-Kohorte im Beobachtungszeitraum insbesondere auch eine Zunahme von Patienten mit Migrationshintergrund, die aufgrund der Tuberkuloseprävalenz in ihren Herkunftsländern als besondere Risikogruppe hervorzuheben sind. Auch in einer englischen Studie, die Patientendaten des nationalen Tuberkuloseregisters mit den Patientendaten des nationalen HIV-Registers in England verglich, zeigte sich eine Zunahme von Patienten mit Migrationshintergrund, hier vor allem aus afrikanischen Regionen (Rose et al. 2002). Insgesamt stieg die Inzidenz einer Koinfektion in England von 2,2% im Jahre 1993 auf 3,3% im Jahre 1998.

Es zeigte sich bei den untersuchten Patienten eine gleichmäßige Verteilung des Geschlechts mit 52% weiblichen und 48% männlichen Patienten. Scheinbar sind damit weibliche HIV-Patienten überproportional häufiger von einer Tuberkuloseerkrankung betroffen, da sie ja lediglich etwa ein Viertel der HIV-Infizierten in der Bundesrepublik darstellen. Vielmehr ist die Ursache für den ausgeglichenen Geschlechteranteil bei den Tuberkulosefällen jedoch in der ethnischen Zusammensetzung der betroffenen HIV-Patienten zu suchen. Der größte Anteil der betroffenen Patienten in der vorliegenden Untersuchung, nämlich 42%, stammte aus HIV-Endemiegebieten. Bei den HIV-Patienten aus Endemiegebieten findet sich in der Bundesrepublik entsprechend der vorwiegend heterosexuellen Transmission der HIV-Infektion in den Herkunftsländern ein gleich großer Anteil beider Geschlechter (RKI 2005).

Während der überwiegende Teil der Patienten aus Endemieregionen stammte, hatten 24% der Patienten ihre HIV-Infektion durch homosexuellen oder heterosexuellen Geschlechtsverkehr erworben. Durch Übertragung von Blut oder Blutprodukten hatten sich 17% der Patienten infiziert. Bei 7% der Patienten war ein intravenöser Drogenabusus der wahrscheinlichste Transmissionsmodus für eine HIV-Infektion.

Brodts und Kollegen haben vor Einführung der HAART an ihrem HIV-Patientenkollektiv in Frankfurt am Main im Jahr 1992 die Epidemiologie der Tuberkuloseerkrankung bei HIV-Patienten (n=148) untersucht (Brodts et al. 1993). Im Vergleich zum Bonner Kollektiv zeigte sich hier ein erheblich kleinerer Anteil von Patienten aus Endemiegebieten. Hingegen erschien der Anteil von Patienten mit sexueller HIV-Transmission im Bonner



Kollektiv erheblich kleiner als im Frankfurter Kollektiv. Tabelle 13 zeigt einen Vergleich der beiden Kohorten. Gründe für diesen prägnanten Unterschied können in der unterschiedlichen außenpolitischen Lage Deutschlands vor und nach 1992 zu suchen sein. So sind nach der Osterweiterung der Europäischen Union erheblich mehr Siedler aus Endemiegebieten nach Deutschland gekommen, was den höheren Migrantenanteil in der Bonner Kohorte, deren Erfassungszeitraum sich bis 2005 erstreckte, erklären könnte. Darüber hinaus könnte sich der höhere Anteil von Patienten aus Endemiegebieten im Bonner Kollektiv aus der regionalen Besonderheit von Bonn als damaliger Bundeshauptstadt mit der entsprechenden Nähe zu den ausländischen Landesvertretungen und deren Personal erklären.

	Bonner Kollektiv von 2005	Frankfurter Kollektiv von 1992 (Brodt et al. 1993) (n=148)	Frankfurter Kollektiv von 1995 (Brodt et al. 1995) (n=159)
Transmissionsrisiko: Endemiegebiete	42%	20,9 %	
Transmissionsrisiko: sexuell	24%	54,1 %	
Transmissionsrisiko: IVDA	7 %	18,2 %	
Transmissionsrisiko: unbekannt und weitere (Blut + unbekannt)	27 %	6,8 %	
Pulmonale Tuberkulose	34,5 %		61,6 %
Lymphknoten- tuberkulose	55,17 %		9,7 % (extrapulmonal)

**Tabelle 13:** HIV-Transmissionsrisiko und Tuberkulosemanifestation bei HIV-infizierten im Vergleich des Bonner Kollektivs von 1988-2005 mit einem Frankfurter Kollektiv aus den Jahren 1992 bzw. 1995

## **4.2 Auftreten und Manifestation der Tuberkulose**

Im Bonner Kollektiv wiesen Patienten mit einer Koinfektion von HIV und Tuberkulose bei Tuberkulose-Diagnose einen Altersmedian von 34 Jahren auf. In der EuroSIDA-Studie, einer europaweiten prospektiven Studie mit über 7.000 HIV-positiven Patienten, zeigte sich ein Altersmedian bei den Patienten mit einer *Mycobacterium tuberculosis*-Koinfektion von 36 Jahren (Kirk et al. 2000). Auch im Frankfurter Kollektiv zeigte sich, dass 44,6% der Patienten im Alter zwischen 30 und 39 Jahren bei Tuberkulosediagnose waren (Brodt et al. 1993). Entsprechend der Altersstruktur der HIV-Patienten insgesamt ist eine Koinfektion mit Tuberkulose also eher bei jüngeren Menschen zu erwarten. Nach Daten des RKIs zeigen sich in Deutschland bei Tuberkulosepatienten ohne HIV-Infektion zwei Altersgipfel; der eine liegt zwischen 20 und 39 Jahren, der andere bei älteren Patienten ab 50 Jahren (RKI 2006). Der Altersgipfel bei den jüngeren Patienten zeigt sich vor allem bei ausländischen Patienten. Diese Beobachtung zeigte sich auch im Bonner Kollektiv und lässt sich auch hier mit der erhöhten Inzidenz der Tuberkulose bei ausländischen Patienten vereinbaren.

Insgesamt 24% der Patienten des Bonner Kollektivs waren schon vor der Tuberkulosediagnose als AIDS-definiert erkrankt. In der EuroSIDA-Studie waren sogar 41% der Tuberkuloseerkrankten schon zuvor als AIDS-definiert eingestuft (Kirk et al. 2000). Der fortgeschrittene Immundefekt in der Bonner Kohorte spiegelt sich auch in dem niedrigen CD4-Nadir und der CD4-Zellzahl bei Tuberkulosediagnose wider. So wiesen 61% der Patienten im bisherigen Verlauf ihrer HIV-Infektion bis zur Tuberkulosediagnose einen CD4-Nadir unter 10% auf. Die mediane CD4-Zellzahl bei Tuberkulosediagnose betrug 110/µl. 74% der Patienten im Bonner Kollektiv wiesen eine CD4-Zellzahl <200/µl auf. Eine ähnlich ausgeprägte Immunsuppression zeigten auch die Patienten im Frankfurter Kollektiv mit insgesamt 80% der Patienten mit CD4-Zellen <200/µl (Brodt et al. 1995). 31% der Patienten des Bonner Kollektivs waren vor der Tuberkuloseerkrankung bereits einmal an einem Soor erkrankt. In einer Metaanalyse wird eine sehr uneinheitliche Prävalenz von 12% bis 96% für einen Soor angegeben (Samaranayake 1992). In diesen Untersuchungen hatte sich die Candidose als ein starker Prediktor für eine erhöhte Immunsuppression bzw. eine Progression der HIV-

Infektion erwiesen (Powderly et al. 1999). Auch am Bonner Kollektiv lässt sich diese Feststellung bestätigen.

Bekanntermaßen ist die Tuberkulose eine AIDS-definierende Erkrankung, die bereits bei noch relativ gutem Immunstatus auftreten kann (Hofmann et al. 2005). 26% der Bonner Patienten wiesen tatsächlich eine CD4-Zellzahl über 200/ $\mu$ l auf und die maximale CD4-Zellzahl bei Tuberkulosediagnose betrug 592/ $\mu$ l. Interessanterweise zeigte sich anhand der CD4-Zellzahlen zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose kein Unterschied, ob die Patienten unter einer antiretroviralen Therapie standen oder nicht. Dies lässt die Vermutung zu, dass der Ausbruch der Tuberkulose unabhängig vom antiretroviralen Therapiestatus durch den fortgeschrittenen Immundefekt begünstigt wird.

Die meisten Patienten des Bonner Kollektivs wiesen im Rahmen der Tuberkulose eine Beteiligung der Lymphknoten auf (n=16), gefolgt von einer pulmonalen Beteiligung (n=11). Ein größerer Unterschied in der CD4-Zellzahl zeigte sich zwischen den beiden Manifestationsarten nicht. So lag die mediane CD4-Zellzahl bei pulmonaler Manifestation bei 144/ $\mu$ l bzw. bei der Lymphknotentuberkulose bei 141/ $\mu$ l. Dagegen haben Jones und Kollegen aufgezeigt, dass eine extrapulmonale Manifestation der Tuberkulose eher bei Patienten mit niedrigen CD4-Zellzahlen gefunden wird, eine klassische tuberkulöse Manifestation dagegen eher bei Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen (Jones et al. 1993). Während sich diese Beobachtungen in den eigenen Zahlen nicht widerspiegelt, konnten wir jedoch beobachten, dass bei einer Kombination von pulmonaler Manifestation und Lymphknotenbeteiligung die betroffenen Patienten einen sehr weit fortgeschrittenen Immundefekt mit einer medianen CD4-Zellzahl von 26/ $\mu$ l aufwiesen.

In der Zeitspanne von der Diagnose der HIV-Infektion bis zum Auftreten der Tuberkulose im Bonner Kollektiv ergab sich ein Median von zwei Jahren. Patienten, die mit einer antiretroviralen Therapie begonnen hatten, erkrankten im Median nach einem Jahr an einer Tuberkulose. Der Grund für die kürzere Spanne bis zum Auftreten der Tuberkulose unter antiretroviraler Therapie kann damit zusammenhängen, dass vor allem stärker immunsupprimierte Patienten mit einem entsprechend höheren Erkrankungsrisiko für die Tuberkulose eine antiretrovirale Therapie starten. Auch kann

der Grund in einer verspäteten Diagnose der Tuberkulose zu suchen sein, in dem Sinne, dass die Patienten schon mit HAART-Beginn Symptome einer Tuberkulose aufwiesen, diese jedoch noch nicht als solche diagnostiziert wurden.

Girardi und Kollegen zeigten einen Zusammenhang zwischen Immunrekonstitution und Auftreten der Tuberkulose im Sinne einer Tuberkuloseerkrankung als Immunrekonstitutionssyndrom (Girardi et al. 2005). Sie zeigten weiter auf, dass das Risiko an einer Tuberkulose zu erkranken unter HAART zwar sinkt, aber dennoch hoch bleibt. Dies wird durch unsere Beobachtung unterstützt, dass die CD4-Zellzahl bei Tuberkulosemanifestation mit und ohne antiretrovirale Therapie gleich war. In einer europäischen Studie mit 683 HIV-positiven i.v.-Drogengebern zeigte sich ein erhöhtes Risiko an Tuberkulose zu erkranken nach 4-6 Jahren bzw. nach 9 Jahren nach HIV-Diagnose (van Asten et al. 2003). Der erheblich kürzere Zeitraum im Bonner Kollektiv lässt sich möglicherweise durch häufigere Arztkonsultationen und klinischen Untersuchungen der Bonner Patienten gegenüber einem typischen Kollektiv von i.v.-Drogengebern erklären. Dadurch könnte eine etwaige bestehende Tuberkulose frühzeitig diagnostiziert werden.

### **4.3 Immunhistochemische Untersuchung**

Ist die Tuberkulose-Prävalenz auch stark durch Umweltfaktoren (Bevölkerungsdichte, Einkommen, Hygiene, Ernährungszustand etc.) beeinflusst, so haben Untersuchungen aus jüngerer Zeit auch die große Bedeutung einer genetisch veranlagten individuellen Suszeptibilität für die Infektion mit Mykobakterien nachgewiesen (Todd et al. 1990). Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass sich Veränderungen im Gen für das „natural resistance-associated macrophage protein 1“ in West-Afrika auf die Anfälligkeit für Tuberkulose auswirken (Belamy et al. 1998).

Antigene des Major Histocompatibility Complex (MHC) spielen eine bedeutende Rolle bei der Immunabwehr. Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Assoziation bestimmter humaner Leukocytenantigene (HLA) und der Infektion mit Mykobakterien sind jedoch weiterhin widersprüchlich. Während HL-Antigene des MHC-I-Komplexes (HLA-A, -B, -C) zu einer Aktivierung von CD8-Zellen führen, kommt es bei der Antigenpräsentation mit HL-Antigenen des MHC-II-Komplexes (HLA-DP, -DQ, -DR) zu einer Aktivierung von

CD4-Zellen. Insgesamt ist die Rolle von CD4- und CD8-Zellen bei der Abwehr der Tuberkuloseinfektion und damit der Stellenwert von MHC-I- bzw. MHC-II-assoziierten HL-Antigenen nicht eindeutig geklärt (Flynn et al. 1992). Obwohl die Rolle von CD8-Suppressorzellen bei der Abwehr gegen Mykobakterien kontrovers diskutiert wird, konnten Tierversuche an Mäusen eine protektive immunologische Rolle des MHC-I-Komplexes gegen Mykobakterien belegen (Urdahl et al. 2003).

Die Immunhistochemische Untersuchung von elf Tuberkulose-Patienten im Bonner Kollektiv zeigte ein gehäuftes Auftreten der folgenden HL-Antigene des Klasse I MHC gegenüber HIV-Patienten ohne Tuberkulose: HLA-A1 Subtyp 1, HLA-A2 Subtyp 25, HLA-B1 Subtyp 14 und 18, sowie HLA-B2 Subtyp 44. Auch Rajalingam und Kollegen fanden bei HIV-negativen Patienten mit Tuberkulose eine Häufung des HLA-A2 (Rajalingam et al. 1996). Außerdem sind in der Literatur eine Häufung der HLA-Typen A3 und B51 bei Tuberkulosepatienten ohne HIV-Infektion bekannt, wohingegen das Auftreten der Typen HLA A1, B44, B18 und B52 das Risiko einer Tuberkulose zu erniedrigen scheinen (Balamurugan et al. 2004, Rajalingam et al. 1996, Vijaya Lakshmi et al. 2006). Eine entsprechende Verteilung fiel im Bonner Kollektiv HIV-infizierter Tuberkulosepatienten nicht auf. Diese Ergebnisse können insgesamt so interpretiert werden, dass Variationen der HL-Antigene des MHC I-Komplexes die Suszeptibilität gegenüber einer Mykobakteriose bzw. der Tuberkulose im speziellen durchaus beeinflussen. Entsprechend scheint eine wesentliche Rolle der CD8-Suppressorzellen bei der Abwehr gegen Mykobakterien wahrscheinlich.

Im Hinblick auf HL-Antigene des MHC-II Komplexes wurde eine Häufung der Allele DQA1\*0101, DQB1\*0501 und DRB1\*1501 bei HIV-negativen Tuberkulosepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eines mexikanischen Kollektivs beschrieben (Teran-Escandon et al. 1999). Auch in einer indischen Untersuchung wurde eine Häufung der Allele DRB1\*1501 und DRB1\*1502 sowie des HLA-DR2 beschrieben (Rajalingam et al. 1996). Und auch Sriram und Kollegen zeigten ein höheres Risiko einer Tuberkuloseerkrankung bei HIV negativen Patienten mit HLA DRB1\*1501 (Sriram et al. 2001). Eine Untersuchung an einem kambodschanischen Kollektiv zeigte eine Assoziation von DQB1\*0503 zur Tuberkuloseerkrankung (Goldfeld et al. 1998). Demgegenüber schien das Vorkommen der Allele DQB1\*0402 sowie DR4 und DR8 das

Risiko an Tuberkulose zu erkranken bei HIV-negativen Individuen zu verringern (Teran-Escandon et al. 1999).

Diese in der Literatur bekannten Ergebnisse würden die Bedeutung einer durch MHC-II vermittelten Abwehr über CD4-Zellen hervorheben. Es ist bekannt, dass die in umschlossenen Vesikeln befindlichen Mykobakterien durch Proteasen in Peptidfragmente gespalten werden und über MHC-II Moleküle an die Zelloberfläche gelangen. Diese werden daraufhin von CD4-Zellen erkannt und es kommt zu einer Aktivierung von Makrophagen (Janeway et al. 2002). Dies zeigt insgesamt eine bedeutende Rolle von CD4-Zellen in der Immunabwehr der Mykobakterien (Ulrichs et Kaufmann 2003).

Eine signifikante Häufung an Genträgern für HLA-DRB1, -DRB2, -DR1 oder -DR2 konnte das Bonner Kollektiv jedoch nicht zeigen. Fraglich ist daher, ob dieser Mechanismus, der bei immunkompetenten Tuberkulosepatienten der Hauptweg der Immunabwehr zu sein scheint, bei HIV-infizierten Patienten die gleiche Bedeutung hat. Im Bonner Kollektiv zeigten die Patienten zu Tuberkulosediagnose in der Regel eine sehr niedrige CD4-Zellzahl (Median bei Tuberkulosediagnose von 110/ $\mu$ l), so dass daher eher von einer unterdrückten Makrophagenaktivierung durch die CD4-Zell-Defizienz, ähnlich wie bei der *Pneumocystis jirovecii*-Infektion, ausgegangen werden kann (Janeway et al. 2002). Es könnte daher bei der Infektion mit Mykobakterien bei immunsupprimierten Patienten die Immunsuppression selbst im Vordergrund stehen und disponierende genetische Faktoren eine geringere Rolle spielen. Diese Hypothese wird zum Beispiel durch die Beobachtung unterstützt, dass bestimmte MHC Klasse II Antigene gehäuft bei HIV-negativen Tuberkulosepatienten im Vergleich zu HIV-negativen Kontrollen vorkommen, dass sich im Vergleich von AIDS-Patienten mit Tuberkulose mit HIV-negativen und HIV-positiven Kontrollen ohne Tuberkulose keine unterschiedliche Häufigkeit nachweisen lässt (Teran-Escandon et al. 1999).

Genauere Ergebnisse über genetische disponierende Faktoren werden jedoch erst Studien mit größeren Kollektiven zeigen können, und eingehende experimentelle Studien können erst die genauen Pathomechanismen und Erreger-Wirt-Interaktionen bei HIV und Tuberkulose aufdecken.

## **4.4 Diagnostik der Tuberkulose**

### **4.4.1 Allgemeine klinische Untersuchung und mikrobiologische Diagnostik**

Der bei insgesamt acht Patienten des Bonner Kollektivs zur Tuberkulosediagnose eingesetzte Tuberkulintest wird bei HIV-Positiven nicht standardmäßig angewandt. Grund hierfür ist ein bei stark immunsupprimierten Patienten häufiger falsch negatives Ergebnis. Nach Tscipoulos und Fisk ist ab einer CD4-Zellzahl von über 100/µl der Tuberkulintest sensitiv und auswertbar (Tscipoulos et al. 1992, Fisk et al. 2003). Alle getesteten Patienten im Bonner Kollektiv hatten CD4-Zellzahlen von über 100/µl. In unserer Untersuchung zeigten 88,9% der getesteten Patienten eine positive Reaktion. Nur bei einem Patienten ergab sich ein negativer Tuberkulintest. Dieser Patient wies interessanterweise sogar eine CD4-Zellzahl von über 500/µl auf.

Nach einem positiven Tuberkulintest muss differenziert werden, ob es sich um eine latente oder eine akute Tuberkulose handelt. Eine weiterführende Diagnostik ist demnach bei positivem Befund auf jeden Fall nötig. Jedoch zeigt der oben erwähnte Fall, dass bei HIV-Infizierten auch ein negativer Tuberkulintest eine Tuberkulose nicht mit Sicherheit ausschließen kann, also auch bei negativem Tuberkulintest im Verdachtsfall weitere Diagnostik angezeigt ist.

Die häufigsten Symptome der Patienten mit HIV-Infektion und Tuberkuloseerkrankung im Bonner Kollektiv waren Fieber (65,5%), Verschlechterung des Allgemeinzustandes (58,6%) und Gewichtsverlust (51,7%). Dies zeigt eine Symptomatik auf, die auch bei einer Vielzahl anderer opportunistischer Infektionen wie Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, Wasting-Syndrom oder Zytomegalievirusinfektion auftreten kann und daher nur wenig spezifisch auf eine Tuberkuloseerkrankung hindeutet. Dies zeigte sich auch in anderen Studien, die die Problematik einer sicheren Diagnostik der Tuberkulose hervorheben (Sepkowitz et al. 1995). Grund hierfür ist, dass viele der „Tuberkulose-typischen“ Symptome der HIV-Infektion selbst oder anderen opportunistischen Erkrankungen zugeschrieben werden können (Gooze und Daley 2003). Dies kann zu einer verspäteten Diagnose der Tuberkulose und damit zu einem geringeren Erfolg der tuberkulostatischen Therapie führen (Kramer et al. 1990). Daher ist im Falle einer

entsprechenden Symptomatik eine gründliche Diagnostik und Ausschluss aller Differentialdiagnosen von großer Bedeutung.

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied im Körpergewicht zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose und der Tuberkulose-Diagnose festgestellt werden. Insgesamt ließen sich jedoch zum Zeitpunkt der HIV-Diagnose (Median 57,5kg) und Tuberkulose-Diagnose (Median 59kg) eher untergewichtige Werte feststellen. Dies zeigten auch Liberato und Kollegen, die ein Untergewicht bzw. Gewichtsverlust eher bei Patienten mit einer Koinfektion von Tuberkulose und HIV als bei HIV-negativen Patienten mit Tuberkulose fanden (Liberato et al. 2004). Ein Husten, als typisches Symptom einer pulmonalen Beteiligung, zeigte sich bei 41,4% der Patienten. Diese unspezifischen Symptome werden auch in anderen Studien als Erstmanifestationen einer Tuberkulose wiedergegeben (Brodt 1995). Nach Sepkowitz und Kollegen zeigt sich kein wesentlicher Unterschied in der Symptomatik, je nachdem ob der Patient HIV-infiziert ist oder nicht (Sepkowitz et al. 1995, Gooze und Daley 2003). Bemerkenswert erscheint jedoch, dass die Hustensymptomatik nur bei 54,5% der Patienten des Bonner Kollektivs mit später gesicherter pulmonaler Beteiligung vorlag. Patienten mit Lymphknotentuberkulose wiesen zum Teil auch eine Hustensymptomatik auf.

Die mikrobiologische Sicherung der Tuberkulose ist neben der radiologischen Diagnostik unabdingbar. Zu den mikrobiologischen Techniken zählen die Mikroskopie, die Kultur sowie die PCR aus den jeweils verschieden zu gewinnenden Untersuchungsmaterialien. In der vorliegenden Untersuchung fielen die Ergebnisse der verschiedenen mikrobiologischen Verfahren höchst unterschiedlich aus. Insgesamt konnte aufgrund fehlender Aktenlage nur bei einem Patienten kein mikrobiologisches Ergebnis festgehalten werden.

Die häufigste Untersuchung war die Sputumuntersuchung im Bonner Kollektiv, die bei 93,1% der Patienten durchgeführt wurde. Diese zeigte bei 22,2% der Untersuchten mindestens ein positives Ergebnis mittels Mikroskopie, PCR oder Kultur, so dass hier von einer pulmonalen Beteiligung ausgegangen wurde. Durch die Sputumuntersuchung wurden Mykobakterien bei 54,5% der Patienten mit pulmonaler Beteiligung der Tuberkulose nachgewiesen. Insgesamt zeigte sich bei zwei Patienten (11,8%) sowohl



radiologisch als auch in allen drei mikrobiologischen Verfahren ein positives Ergebnis des Sputumausstriches bzw. des Röntgenthorax. 15 Patienten zeigten in allen drei mikrobiologischen Untersuchungsverfahren im Sputum ein negatives Ergebnis. Davon wiesen aber acht Patienten (53%) radiologisch pulmonale Veränderungen auf. Dieses Ergebnis zeigten auch Levy und Kollegen, die eine nur geringe Sensitivität der mikroskopischen Untersuchung nachwiesen (Levy et al. 1989). Diese liegt nach ihren Ergebnissen zwischen 45,7% und 61%. Bei Untersuchung mit Hilfe einer Kultur zeigt sich eine höhere Sensitivität von bis zu 96% nach dem Bactec-Verfahren (Roberts et al. 1983). Andere Literaturangaben gehen sogar von einer Sensitivität der Kultur von bis zu 98,4% aus (Levy et al. 1989, Aliyu und Salihu 2003). Bei den Kulturverfahren ist jedoch die lange Detektionszeit von 2 bis 6 Wochen nachteilig, sodass mit der Therapie häufig schon vor Erhalt des Ergebnisses begonnen werden muss. Für die Tbc-PCR wurde eine Sensitivität von 60-95% mit einer Spezifität von 99% (bei dem IS6110-Gen) beschrieben (Catanzaro 1997, Wilson et al. 1993).

Die aufwendigere bronchialalveolare Lavage (BAL) zeigte noch bei zwei sputumnegativen Patienten ein positives mikrobiologisches Ergebnis. Nach Saglam und Kollegen liegt die Sensitivität einer durch eine BAL gewonnenen Kultur bei 67% und somit zwar höher als die mikroskopische Untersuchung eines Sputumausstriches aber noch immer geringer als die Untersuchung eines Sputumausstriches mit Hilfe einer Kultur oder PCR (Saglam et al. 2005). Nachteilig an einer bronchoskopischen Sekretgewinnung erscheint die höhere Gefahr der Kontamination der Probe und der kostenintensivere Aufwand gegenüber einer BAL. In einer weiteren retrospektiven Studie konnte von 66 sputumnegativen Patienten (Kollektiv bestand aus HIV positiven und negativen Patienten) bei 25 Patienten (38%) mit Hilfe der Bronchoskopie Tuberkelbakterien gesichert werden (Kennedy et al. 1992). Dies zeigt insgesamt, dass bei zweifelhaften negativen Ergebnissen der Sputumuntersuchung eine weiterführende Diagnostik nötig ist. Primär sollte ein radiologisches Verfahren angewendet werden. Falls auch die Thoraxbildgebung keinen pathologischen Befund aufweist, ist eine bronchoskopische Untersuchung bzw. eine bronchioalveoläre Lavage bei entsprechender Symptomatik des Patienten dennoch sinnvoll (Gooze und Daley 2003). Dies bestätigen auch die beiden Fälle des Bonner Kollektivs.

Bei neun Patienten mit computertomographisch auffälligen Lymphknotenveränderungen erfolgte eine Punktion bzw. Resektion betroffener Lymphknoten mit anschließender mikrobiologischer Untersuchung. Davon zeigten acht Patienten in mindestens einem mikrobiologischen Verfahren ein positives Ergebnis. Von drei weiteren Patienten, die palpable, jedoch radiologisch nicht zusätzlich untersuchte Lymphknoten aufwiesen, konnten bei einem Patienten nach Punktion in der mikrobiologischen Untersuchung Mykobakterien nachgewiesen werden.

Insgesamt zeigten jedoch nur zwei der punktierten bzw. biopsierten Patienten in allen drei mikrobiologischen Verfahren ein positives Ergebnis. Eine generelle Biopsie von vergrößerten Lymphknoten mit anschließender mikrobiologischer Untersuchung empfehlen auch Saikia und Kollegen bei HIV-positiven Patienten mit Lymphadenopathie, da durch eine Feinnadelbiopsie der bei HIV-Patienten gehäuft auftretenden Lymphadenopathie eine eventuelle opportunistische Infektion frühzeitig diagnostiziert werden kann (Saikia et al. 2001). Nayak und Kollegen zeigten des Weiteren eine höhere Inzidenz der Tuberkulose in Biopsaten von Lymphknoten bei HIV-positiven als bei HIV-negativen Patienten (Nayak et al. 2004).

Bei entsprechender Symptomatik des Patienten wurde eine mikrobiologische Untersuchung von Liquor, Stuhl, Blut, Knochenmark bzw. Urin vorgenommen. Hier zeigte sich in der Untersuchung von Knochenmark und Blut jeweils kein positives Ergebnis. Ein positives Ergebnis wäre vor allem bei der atypischen Mycobakteriose (meist Infektion mit *M. avium*) zu erwarten. Die Untersuchung von peripherem Blut und gegebenenfalls Knochenmark erscheint jedoch aus differentialdiagnostischer Sicht durchaus gerechtfertigt. Eine gastrointestinale Beteiligung der Tuberkulose konnte bei zwei Patienten anhand der Stuhluntersuchung festgestellt werden. Bei drei Patienten fand sich ein positives Ergebnis der Liquoruntersuchung.

## **4.4.2 Apparative Diagnostik**

### **4.4.2.1 Röntgenthoraxuntersuchung**

Eine Röntgenthoraxaufnahme gehört zum Standard der Tuberkulosedagnostik. Diese wurde bei 24 Patienten unseres Kollektivs vorgenommen. Es zeigte sich bei 41,7% der Patienten (n=10) keine pulmonalen Veränderungen. Bei negativen Ergebnissen der Röntgenuntersuchung und dem Verdacht auf eine pulmonale Beteiligung empfehlen Felix und Bittner eine computertomographische Untersuchung (Felix et Bittner 1995). Gooze und Kollegen gehen davon aus, dass 7-14% aller Patienten mit pulmonaler Tuberkulose ein negatives Ergebnis des Röntgenthorax aufweisen (Gooze et Daley 2003). Vom Bonner Kollektiv zeigten noch zwei der Patienten (20%) mit negativem Ergebnis des Röntgenthorax anhand computertomographischer Untersuchungen pulmonale Veränderungen. Bei sechs weiteren Patienten zeigten sich computertomographisch pathologisch vergrößerte Lymphknoten, welche entweder als reaktiv oder als direkte Mitbeteiligung im Rahmen der Tuberkulose gewertet werden können (Felix et Bittner 1995); eine Abgrenzung erscheint dabei schwierig und erst durch weiterführende mikrobiologische Untersuchungen möglich. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Lymphadenopathien bei HIV-Patienten gehäuft auftreten und Folge der HIV-Infektion selbst oder Ausdruck opportunistischer Erkrankungen sein können (Lawn et al. 2000).

Bemerkenswert erscheint, dass alle Patienten unseres Kollektivs, mit einer durch mikrobiologische Untersuchungen festgestellten pulmonalen Beteiligung, einen pathologischen Röntgenthorax aufwiesen. Dieser Zusammenhang erwies sich als statistisch signifikant und der Röntgenthorax damit als geeignetes Diagnostikum für die pulmonale Tuberkulose bei HIV-Patienten.

### **4.4.2.2 Computertomographie**

Eine computertomographische Untersuchung wurde bei 25 Patienten durchgeführt. Es zeigte sich hier bei 64% (n=16) eine Lymphadenopathie. Bei acht von neun Punktaten konnte mikrobiologisch eine Beteiligung mit Mykobakterien nachgewiesen werden. Als zweithäufigste pathologische Veränderung zeigte sich im CT bei 52% (n=13) der

Untersuchten pulmonale Veränderungen, hierbei bestanden die am häufigsten beobachteten Veränderungen in Pleuraergüssen bzw. in Rundherden. Felix und Kollegen haben aufgezeigt, dass HIV-negative Tuberkulosepatienten in etwa 10% Pleuraergüsse aufweisen, während bei AIDS-Patienten eine deutlich höhere Inzidenz vorzuliegen scheint (Felix und Bittner 1995). Tatsächlich wiesen die meisten der Patienten unseres Kollektivs mit einem Pleuraerguss einen ausgeprägten Immundefekt mit einer CD4-Zellzahl unter 200/µl auf. Patienten mit schwerer Immunsuppression scheinen außerdem eher hiläre bzw. mediastinale Lymphome und atypische Infiltrate im Unterlappen aufzuweisen, während Patienten mit besserer zellulärer Immunabwehr eher ein „klassisches“ Bild einer pulmonalen Tuberkulose mit Kavernen und Betonung der Oberlappen zeigen (Felix und Bittner 1995, Gooze und Daley 2003, Havlir und Barnes 1999, Aliyu und Salihu 2003, Sharma et al. 2005). Dies kann anhand des Bonner Kollektivs nur zum Teil bestätigt werden. So beobachteten wir pulmonale Infiltrate im CT-Thorax ausschließlich bei Patienten mit erhöhter Immunsuppression mit einer CD4-Zellzahl unter 200/µl. Ein größerer Unterschied im Immunstatus bei Beteiligung der Lymphknoten bzw. pulmonaler Beteiligung konnte anhand des kleinen Kollektivs nicht herausgefunden werden; jedoch wurden gleichzeitige pulmonale und Lymphknotenmanifestationen bevorzugt bei schwerwiegendem Immundefekt beobachtet.

#### **4.4.2.3 Sonographie**

21 Patienten wurden einer abdomensonographischen Untersuchung unterzogen. Bei acht Patienten wurden Zeichen einer Leberfibrose festgestellt. Drei dieser Patienten (37,5%) wiesen gleichzeitig erhöhte Leberwerte auf und bei fünf Patienten war eine virale Hepatitis gesichert. Die Abdomensonographie erscheint also geeignet, eine mögliche Disposition hinsichtlich einer Hepatotoxizität der medikamentösen Behandlung schon vor deren Einleitung aufzuweisen.

#### **4.4.2.4 Antibiogramm**

Von acht Patienten lag ein Antibiogramm des isolierten Erregers vor. Bei 75% der Untersuchten wurde eine Sensibilität gegenüber Isoniazid nachgewiesen. Zwei der getesteten Patienten (16,7%) besaßen eine Resistenz gegenüber Isoniazid. Davon zeigte ein Patient (8,3%) außerdem eine Multiresistenz. Fischl und Kollegen haben dargestellt, dass Patienten mit Multiresistenz ein schlechtes Ansprechen auf eine tuberkulostatische Therapie zeigen und die Mortalität gegenüber Patienten mit Einfachresistenz oder keiner Resistenz erhöht ist (Fischl et al. 1992).

HIV-Patienten mit multiresistenter Tuberkulose sind in Deutschland bisher nur sehr wenige bekannt. In der Studie der Universitätskliniken Frankfurt von 1995 fanden sich zwei Fälle einer multiresistenten Tuberkulose bei HIV (Brodt 1995). In anderen Ländern, wie z.B. in den USA, sind mehr HIV-Patienten mit multiresistenter Tuberkulose bekannt und insbesondere bei nosokomialen Infektionen beschrieben (Fischl et al. 1992, Sepkowitz et al. 1995). Infolge sozio-epidemiologischer Veränderungen, v.a. infolge einer Zunahme von Patienten aus der ehemaligen Sowjetunion, ist in Zukunft jedoch mit einer deutlichen Zunahme resistenter und multiresistenter Tuberkulosestämmen zu rechnen (RKI 2006).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Auftreten von Husten, Fieber, Gewichtsverlust, vergrößerten Lymphknoten und Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei HIV-positiven Patienten, insbesondere wenn diese aus einem Hochprävalenzgebiet kommen, eine Tuberkulose in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden muss. Jedoch erweist sich die Diagnosesicherung häufig als schwierig. Neben dem Röntgenthorax müssen mikrobiologische Untersuchungen von Sputum mit Anlage eines Antibiotogramms und Blutuntersuchungen zur Routinediagnostik gehören. Falls diese Ergebnisse negativ sein sollten und der Verdacht auf eine Tuberkulose weiterhin besteht, sind weitere Untersuchungen, wie die Computertomographie, Untersuchung von Punkttaten oder andere invasive Methoden, wie die bronchioalveoläre Lavage, angezeigt.

## **4.5 Therapie**

### **4.5.1 Allgemeines**

Das Problem einer tuberkulostatischen Therapie bei HIV-Patienten liegt in einer gleichzeitigen antiretroviralen Therapie mit den bekannten Interaktionsmöglichkeiten der jeweiligen Medikamente. Insbesondere führt Rifampicin als Standardmedikament in der Tuberkulosebehandlung zu einer Induktion des Cytochroms P450-3A, wodurch es zu Interaktionen mit Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptaseinhibitoren (NNRTI) kommt, die auch durch das Cytochrom P450-3A metabolisiert werden. Dies führt zu schlecht kalkulierbaren Wirkspiegeln der entsprechenden Medikamente und möglicherweise zu subtherapeutischen Spiegeln der Proteaseinhibitoren und NNRTIs (CDC 1996). Daneben werden u.a. auch Methadon und orale Kontrazeptiva durch die Cytochrom P450-Induktion schneller metabolisiert. Patientinnen müssen über den möglicherweise unzureichenden Konzeptionsschutz aufgeklärt werden, IVDA-Patienten unter Methadontherapie müssen eventuell neu eingestellt werden. Laut dem amerikanischen Centers for Disease Control ist die gleichzeitige Gabe von Proteaseinhibitoren und Rifampicin nur in wenigen Fällen indiziert (CDC 2004). Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Proteaseinhibitor wird empfohlen, eher Rifabutin statt Rifampicin zu verordnen (CDC 2004). Für Deutschland gelten die vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose herausgegebenen Richtlinien zur Therapie aus dem Jahr 2001. Diese werden in Tabelle 14 wiedergegeben. Je nach Auswahl der Tuberkulostatika wird hiernach eine Anpassung der antiretroviralen Kombinationstherapie empfohlen. Im Bonner Kollektiv erhielten noch vor Einführung dieser neuen Richtlinien insgesamt vier Patienten eine Therapie mit Rifampicin und einem Proteaseinhibitor. Anhalt für eine gesteigerte Toxizität dieser Kombination ergab sich bei diesen Patienten nicht, so wurden entweder keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen beobachtet. Ein Patient verstarb, jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen Therapie und Todesursache festgestellt werden. Die beobachteten Nebenwirkungen zeigten sich in gleicher Weise auch bei einigen anderen Patienten ohne Kombination aus Rifampicin und PI. Sowohl das DZK (Tabelle 14) als auch das CDC hat von einer generellen Kontraindikation von Rifampicin und eines Proteaseinhibitors zwischenzeitlich Abstand genommen. So zeigte sich in

verschiedenen Studien eine Enzyminduktion des CYP-P450 unter Therapie mit Rifampicin von bis zu 92%, unter Therapie mit Rifabutin hingegen von maximal 45% (Burman et al. 1999). Die klinische Erfahrung mit der Kombination von Rifampicin und PI ist bisher gering. Aus diesem Grund scheint ein sehr differenzierter Umgang mit dieser Kombination angezeigt, jedoch kann auch eine Kombination mit Rifabutin aufgrund ähnlicher Interaktionsmechanismen zu den gleichen unerwünschten Effekten führen. So erscheint vor allem eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung, v.a. am Beginn einer solchen Behandlung, angezeigt, wobei auch die Wirkspiegel der verschiedenen Medikamente bestimmt werden sollten.

<b>Therapieoptionen</b>		<b>Antiretrovirale Therapie</b>
2 Monate INH, RMP, PZA, EMB	4 – 7 Monate INH, RMP	Keine NNRTI, keine PI
2 Monate INH, PZA, EMB + Rifabutin	4 – 7 Monate INH + Rifabutin	Keine NNRTI, Indinavir oder Nelfinavir möglich
2 Monate INH, RMP, EMB, PZA	4 – 7 Monate INH + Rifabutin	Monat 1 – 9: keine NNRTI Monat 1 – 2: keine PI Monat 3 – 9: Indinavir, Nelfinavir
2 Monate INH, PZA, EMB, SM	7 – 9 Monate INH, PZA, EMB	Alle Substanzen möglich
18 – 24 Monate INH, PZA, EMB	7 – 9 Monate INH, PZA, EMB	Alle Substanzen möglich

**Tabelle 14:** Aktuelle Therapieempfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose bei HIV-positiven Patienten (aus: Schaberg et al. 2001)

Voraussetzung für die Auswahl der richtigen tuberkulostatischen Therapie sollte jedoch immer eine mikrobiologische Kultur zur Resistenzbestimmung der Tuberkulose sein.

Problematisch in der gleichzeitigen Behandlung einer HIV-Infektion und einer Tuberkulose erscheint weiterhin eine mangelnde Adhärenz, die durch die größere Tablettenanzahl sowie ein gehäuftes Auftreten von Nebenwirkungen und möglicher paradoxer Reaktionen nach Beginn der Therapie begünstigt werden kann. Entsprechend wird vielfach diskutiert, eine antiretrovirale Therapie im Falle einer tuberkulostatischen Behandlung hinauszuzögern. Generell wird in der Literatur angegeben, dass die Tuberkuloseerkrankung im Vordergrund der Therapie stehen sollte. Über einen gleichzeitigen Beginn mit einer antiretroviralen Therapie macht das DZK keine Angaben. Nach Dean sollten jedoch bei schwerer Immundefizienz ( $CD4 < 100/\mu l$ ) beide Infektionen

aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos gleichzeitig behandelt werden (Dean et al. 2002). In der Literatur wird ansonsten eine Zeitspanne von 6 Wochen bis zu 2 Monaten nach Einleitung der Tuberkulostase angegeben, in der mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden sollte, um die Nebenwirkungen und Interaktionen sowie das Risiko einer paradoxen Reaktion bei Immunrekonstitution zu vermeiden (Hoffmann et al. 2005, Bevilacqua et al. 2002). Eine bereits begonnene antiretrovirale Therapie sollte hingegen unbedingt weitergeführt werden. Das Auftreten von Immunrekonstitutionssymptomen sollte keinen Grund darstellen, die antiretrovirale Therapie zu unterbrechen. Vielmehr sollte hier eine zusätzliche immunsuppressive Therapie mit Corticosteroiden erwogen werden (Hoffman et al. 2005). Im Bonner Kollektiv standen insgesamt 80% der Patienten gleichzeitig unter tuberkulostatischer und antiretroviraler Therapie, darunter alle sieben Patienten, bei denen die HIV-Infektion mit der Tuberkulose diagnostiziert wurde. Nebenwirkungen, die auf die antiretrovirale Therapie zurückzuführen waren, zeigten sich unter tuberkulostatischer Therapie nicht.

Für den Therapieerfolg ist die Adhärenz des Patienten äußerst wichtig. Sowohl die WHO als auch das DZK empfehlen bei jedem Zweifel an der Therapieadhärenz eine vollständig überwachte Therapie (DOT: directly observed treatment) zu veranlassen (Schaberg et al. 2001).

Bei verzögertem Therapieansprechen mit Gefahr eines Therapieversagens wird empfohlen, die Therapie auf neun Monate (oder länger) auszudehnen (Havliir und Barnes 1999). Dies spiegelt sich im Bonner Kollektiv in der hohen Dauer der Therapie, die sich im Median auf 14 Monate erstreckte, wider. Auch DZK und das CDC legen keine konkrete Therapiedauer fest, sondern betonen eher die individuelle Entscheidung auf Fortsetzung der Therapie anhand klinischer und mikrobiologischer Parameter des Patienten. Auch im Bonner Kollektiv wurde eine Verlängerung der Therapie veranlasst, wenn der Patient weiterhin auffällige klinische Parameter, wie resistenten Husten, Fieber oder weitere mikrobiologische positive Befunde aufwies. Dies zeigte sich auch in der von uns beobachteten Spannweite der Therapiedauer, die sich zwischen minimal sechs Monaten und maximal drei Jahren erstreckte. Die klinischen und mikrobiologischen Parameter wurden von den Patienten auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus durch frequente Konsultationen bestimmt. Dies scheint in der Therapie der Tuberkulose unverzichtbar.



#### **4.5.2 Antiretrovirale Therapie**

Vom Bonner Kollektiv wurden insgesamt acht Patienten (28%) bereits vor Tuberkulosediagnose antiretroviral behandelt. 15 Patienten (52%) begannen eine antiretrovirale Therapie mit Tuberkulosediagnose. Darunter waren auch alle sieben Patienten, bei denen die HIV-Infektion mit der Tuberkulose gemeinsam diagnostiziert wurde. Das am häufigsten (20,7%) eingesetzte Kombinationsschema in der antiretroviralen Therapie bestand aus zwei NRTI und einem NNRTI gefolgt von dem Kombinationsschema bestehend aus zwei NRTI und einem PI (17,2%). Am häufigsten wurde dabei Lamivudin (n=17) und Stavudin (n=13) eingesetzt. Ein unterschiedliches Ansprechen auf die verschiedenen antiretroviralen Therapieschemata konnte dabei nicht festgestellt werden. Im Verlauf der tuberkulostatischen Therapie konnte ein Anstieg der CD4-Zellzahl im Median um 113/ $\mu$ l vom Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose bis Therapie- bzw. Studienende beobachtet werden. Zwischen Patienten mit bzw. ohne gleichzeitiger antiretroviraler Therapie bestand kein signifikanter Unterschied im CD4-Zellzahlanstieg. Die CD4-Zellzahl gilt als ein wichtiger Prädiktor für das Überleben der Patienten. So zeigte sich in einigen Studien gerade bei CD4-Zellzahlen unter 200/ $\mu$ l bei Tuberkulosediagnose innerhalb der ersten sechs Monate eine Erhöhung der Mortalität um das zwei- bis dreifache im Vergleich zu Patienten mit höheren CD4-Zellzahlen (Ackah et al. 1995).

Statistisch signifikant war der Abfall der HIV-RNA, der im Median unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml bei Therapie-/Studienende sank, wobei dies vor allem bei Patienten unter antiretroviraler Therapie gezeigt werden konnte im Gegensatz zu Patienten ohne antiretroviraler Therapie, die bei Therapieende im Median noch eine HI-Viruslast von 18.004 Kopien/ml aufwiesen.

Aus unseren Beobachtungen kann geschlossen werden, dass eine antiretrovirale Therapie bei gleichzeitiger tuberkulostatischer Therapie erfolgreich durchgeführt werden kann. Dies zeigt sich auch dadurch, dass Nebenwirkungen unabhängig von der antiretroviralen Therapie auftraten und keine Nebenwirkungen auf eine antiretrovirale Therapie zurückzuführen waren.

Wir konnten aber auch zeigen, dass es unter eingeleiteter tuberkulostatischer Therapie zu einer Immunrestitution unabhängig von einer antiretroviralen Medikation kommt.

Grund hierfür könnte die erhöhte Replikationsrate des HI-Virus bei gleichzeitiger Infektion mit dem Mycobacterium sein, die entsprechend durch tuberkulostatische Medikation zurück gedrängt würde. Diskutiert wird hierbei ein Zusammenhang mit TNF-alpha, das durch mit Mykobakterien infizierte Monozyten verstärkt sezerniert wird und seinerseits die Proliferation von HIV antreibt mit konsekutivem Fortschreiten des Immundefekts (Aliyu et Salihu 2003).

#### **4.5.3 Tuberkulostatische Therapie**

Die Hälfte der Patienten erhielt eine tuberkulostatische Vierfachtherapie nach dem Schema in Tabelle 14. Insgesamt zeigten sich bei 42,31% der Patienten Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der tuberkulostatischen Therapie standen. Interessanterweise standen alle Patienten, die Nebenwirkungen aufgrund der tuberkulostatischen Therapie aufwiesen, unter antiretroviraler Therapie. Yee und Kollegen haben an einem Kollektiv von 429 Tuberkulosepatienten meist ohne gleichzeitiger HIV-Infektion bei 9% der Patienten Nebenwirkungen festgestellt (Yee et al. 2003). Die im Vergleich hierzu höhere Häufigkeit von Nebenwirkungen im Bonner Kollektiv lässt sich entsprechend durch die Tatsache der Koinfektion und Komedikation erklären. Insgesamt könnte dies im engeren Zusammenhang mit der höheren Immunsuppression der Patienten im Bonner Kollektiv stehen, so dass die Patienten schon zu Beginn der tuberkulostatischen Therapie sensibler auf etwaige Nebenwirkungen reagieren. Es musste im Bonner Kollektiv jedoch nur ein Patient eine Therapiepause aufgrund einer cholestatischen Hepatopathie machen, Therapieabbrüche infolge unerwünschter Medikamentenwirkungen haben wir nicht beobachtet.

Leberwerterhöhungen waren im Bonner Kollektiv häufig zu beobachten. 25% der Patienten entwickelten eine Hepatitis. Erhöhte  $\gamma$ -GT-Werte (Median: 76 U/l) in den ersten vier Wochen waren die Regel, jedoch waren die Werte nicht so hoch, wie bei Patienten mit INH-induzierter Hepatitis (Median: 198,5 U/l). Nach Umstellung der tuberkulostatischen Medikation kam es in allen Fällen zum Rückgang der Leberwerte. Verglichen zu Angaben in der Literatur, in der Inzidenzen der INH-Hepatitis bei HIV-negativen Patienten mit Tuberkulose mit 3% bis 8% angegeben wird (Yee et al. 2003;

Shakya et al. 2004), ist die Inzidenz im Bonner Kollektiv damit erheblich höher. Diese Beobachtung könnte in engerem Zusammenhang zu der hohen Anzahl von elf Patienten, die schon vor Tuberkulosediagnose eine Virushepatitis aufwiesen, stehen.

Bei zwei Patienten kam es zum Auftreten eines Flu-Syndroms. Dabei handelt es sich um ein dosisabhängiges Phänomen unter der Therapie mit Rifampicin. Beide Patienten erhielten Rifampicin an der oberen Grenze der empfohlenen Tagesdosis (10mg/kg bzw. 600mg/d). Obwohl die Symptomatik an sich uncharakteristisch und potenziell auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist, gelang die Diagnosestellung in beiden Fällen klinisch-anamnestisch. Nach Umstellung auf Rifabutin bzw. Cycloserin kam es in beiden Fällen zur raschen Besserung der Beschwerden und die Behandlung konnte ohne Unterbrechung fortgeführt werden.

Bei 11,5% der Patienten des Bonner Kollektivs trat eine optische Neuropathie auf, die sich nach Umstellung der Medikation besserte. Es handelt sich dabei um eine bekannte Komplikation unter der Therapie mit Ethambutol und Rifabutin (Goyal et al. 2003, Hadjikoutis et al. 2005). Diese Komplikation tritt häufiger bei Patienten mit einer HIV-Infektion auf (Skolik et al. 2005). So zeigten Shafran und Kollegen bei HIV-Patienten mit einer Mycobacterium avium Infektion eine Inzidenz von 39% auf (Shafran et al. 1994). Sie wiesen außerdem eine signifikant geringere Gefahr einer optischen Neuropathie bei Reduktion der Tagesdosis von Ethambutol nach. Insgesamt verdeutlichen die Fälle die Notwendigkeit einer regelmäßigen ophthalmoskopischen Untersuchung bei Patienten unter tuberkulostatischer Therapie.

INH wurde meist mit Vitamin B6 kombiniert, um eine periphere Polyneuropathie zu vermeiden. Diese Kombination ist im Handel in Form einer Tablette Tebesium® erhältlich.

#### **4.6 Verlauf der Tuberkulose**

Insgesamt sprachen die meisten Patienten gut innerhalb des ersten Monats auf die tuberkulostatische Therapie an. Ein Patient verstarb innerhalb einer Woche unter einem septischen Krankheitsbild (siehe Kapitel 4.7). Bei acht Patienten wurde eine nochmalige mikrobiologische Untersuchung nach einem Monat durchgeführt, davon hatten sechs Patienten bei Tuberkulosediagnose mikrobiologisch Mykobakterien aufgewiesen. In der

Untersuchung nach einem Monat waren noch bei vier Patienten (50%) weiterhin Mykobakterien nachzuweisen.

Außer mikrobiologische Untersuchungen sind klinische Parameter, die in bestimmten Abständen anamnestisch erhoben werden, essentiell zur Kontrolle des Verlaufs einer tuberkulostatischen Therapie. Neben den klinischen Parametern im Verlauf stellten sich im Bonner Kollektiv laborchemisch das Hämoglobin, CRP und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) als geeignete Parameter zur Erfolgskontrolle der Behandlung der Tuberkulose heraus. So konnte eine signifikante Erhöhung der Hämoglobinwerte unter Therapie festgestellt werden. Die BSG zeigte einen signifikanten Abfall im Verlaufe der Therapie. Neben diesem sank der CRP-Wert signifikant von mäßig erhöhten Ausgangswerte auf Normwerte im Verlauf der tuberkulostatischen Therapie ab. Im Rahmen einer Akuten Phase Reaktion kommt es zum Anstieg unterschiedlicher Parameter im Blut. Unter einer Akuten Phase Reaktion versteht man systemische Auswirkungen einer inflammatorischen Reaktion. Diese Auswirkungen beinhalten Veränderungen von Plasmakonzentrationen von unterschiedlichen Proteinen aus der Leber zusammen mit physiologischen, biochemischen und nutritiven Veränderungen. Im Rahmen einer Tuberkulose kommt es zu Antworten im Komplementsystem, der Koagulationskaskade, biochemischer Proteine und vieler mehr, von denen das CRP am besten beschrieben ist. Nachteilig an diesem Marker ist, dass dieser sehr unspezifisch ist. Im Rahmen einer Akuten Phase Reaktion kommt es als Antwort zu Anämien (durch eine zytokinvermittelte verminderte Bildung an Erythropoetin) oder z.B. Gewichtsverlust. Aufgrund einer erhöhten Bildung an Fibrinogen in der Leber während eines inflammatorischen Prozesses kommt es zu einer erhöhten BSG. In der Literatur sind nur wenige Arbeiten über diese Werte in einem Kollektiv von HIV-positiven Patienten mit Tuberkulose beschrieben. So stieg in einem afrikanischen Kollektiv von 20 Patienten der mittlere Hämoglobinwert von 9,0g/dl signifikant um 2,1g/dl innerhalb der ersten beiden Monate unter tuberkulostatischer Therapie (Lawn et al. 1999). In einem weiteren Kollektiv 15 HIV-positiver Patienten mit Tuberkulose in Westafrika zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Hämoglobins von 10,3g/dl um mehr als 0,4g/dl bei 78,6% der Patienten. Der CRP-Wert sank signifikant bei den Patienten auf einen durchschnittlichen Wert von 1,1mg/dl wohingegen die BSG nur auf 108mm/h sank. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass CRP-Wert und Bluthämoglobin als

nützliche Parameter zur Verlaufskontrolle einer tuberkulostatischen Therapie im ersten Monat dienen (Lawn et al. 2000). Dieses Ergebnis, das an einem afrikanischen Kollektiv (im Vergleich zu einer Kontrollgruppe) gefunden wurde, lässt sich anhand der Resultate des Bonner Kollektivs durchaus auch an Patienten aus Niedrigprävalenzgebieten nachvollziehen. So scheint ein hoher CRP-Wert und eine BSG-Beschleunigung bei Tuberkulosediagnose charakteristisch zu sein. Beide Parameter fallen im Laufe einer erfolgreichen Therapie kontinuierlich ab. Die Parameter scheinen demnach zur Kontrolle des Verlaufes der Therapie sinnvoll zu sein. Auch der Anstieg des Hämoglobinwertes lässt einen Erfolg der tuberkulostatischen Therapie erkennen.

Tuberkulostatische Medikamente, wie Isoniazid, Rifampizin oder Pyrazinamid, können Leberschäden hervorrufen. Daher wird empfohlen, bei Patienten unter tuberkulostatischer Therapie anfangs wöchentlich und später in ca. vierwöchigen Abständen die Leberwerte zu kontrollieren (Hoffmann et al. 2005). Kommt es zu einer Lebererkrankung, sollte auf Reservemedikamente bzw. Streptomycin oder Ethambutol ausgewichen werden. Die Leberwerte des Bonner Kollektivs, hier vor allem  $\gamma$ -GT, befanden sich bei Tuberkulosediagnose noch im Normbereich und stiegen darauf signifikant im ersten Monat an. Dieser Wert sank jedoch insgesamt zu Therapie- bzw. Studienende wieder in den Normbereich. Nur bei sehr hohen Leberwerten wurde von Isoniazid auf ein Reservemedikament gewechselt. Insgesamt erscheint daher zu diskutieren, ob unter Isoniazidmedikation der Toleranzbereich für  $\gamma$ -GT-Erhöhungen in den ersten Wochen unter Therapie vergrößert werden sollte. Jedoch können nach bisheriger Datenlage keine Grenzwerte angegeben werden, ab denen mit einem signifikanten Leberzellschaden zu rechnen ist. Die Umstellung auf ein Reservemedikament bei sehr hohen  $\gamma$ -GT-Werten erscheint nach unseren Beobachtungen ein praktikabler Weg zu sein. Dies führte im Bonner Kollektiv zu einem raschen, signifikanten Rückgang der  $\gamma$ -GT-Werte.

Die Laborparameter für die alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, GOT, Leukozyten und Thrombozyten waren alle zum Zeitpunkt der Tuberkulosediagnose im Median im Normbereich und zeigten unter tuberkulostatischer Therapie keine größeren Veränderungen.

#### **4.7 Letalität und Rezidivrate**

Im Bonner Kollektiv verstarben insgesamt drei Patienten (10%). Die Letalitätsrate liegt laut RKI bei HIV-negativen Patienten mit Tuberkulose bei 5,2% (RKI 2003). Dies würde eine Verdopplung der Letalitätsrate im Bonner Kollektiv im Vergleich zur Tuberkuloseerkrankung bei seronegativen Patienten bedeuten. Einige Studien haben eine erhöhte Letalitätsrate bei einer Koinfektion von Tuberkulose und HIV von bis zum 8-fachen gegenüber einer Einzelinfektion mit Tuberkulose gezeigt (Aliyu und Salihu 2003, Oursler et al. 2002). Bei tuberkulöser Meningitis lag die Mortalitätsrate bei bis zu 44% (Aliyu und Salihu 2003).

Die drei Todesfälle im Bonner Kollektiv waren auf ein Nierenversagen infolge HIV-Nephropathie, eine cerebrale Toxoplasmose und einen septischen Schock zurückzuführen. Die Patienten wiesen bereits bei Tuberkulosediagnose eine starke Immunsuppression auf und entwickelten zusätzliche opportunistische Erkrankungen. Tatsächlich könnte es sich bei dem Patienten mit foudroyanter Sepsis um eine Landouzy-Sepsis gehandelt haben. Eine tuberkulostatische Therapie wurde bei diesem Patienten nicht begonnen. Die Dauer von Tuberkulosediagnose bis zum Tode des Patienten variierte in den beobachteten Fällen stark.

Bei insgesamt 24,1% der Patienten kam es zu einem Rezidiv der Tuberkulose. Allgemein sind Gründe für ein Tuberkulose-Rezidiv in einer zu kurzen Behandlung oder in einem schlechten Ansprechen auf die tuberkulostatische Therapie zu suchen, wobei kurzfristig mit einem Erkrankungsrezidiv zu rechnen wäre. Kommt es nicht zur Ausheilung der Tuberkulose kann es jedoch auch bei fortschreitendem Immundefekt später zu einem Tuberkulose-Rezidiv kommen. In Hochprävalenzgebieten scheint eine Neuinfektion der Hauptgrund für ein Wiederauftreten der Tuberkulose zu sein (Sonnenberg et al. 2001). Im Bonner Kollektiv zeigte sich interessanterweise, dass die meisten Patienten (57,1%) mit einer rezidivierenden Tuberkulose aus Europa kamen, nur zwei Patienten kamen aus Hochprävalenzgebieten. Daraus lässt sich schließen, dass bei einem Rezidiv eher der Immunstatus des Patienten und nicht die Herkunft von Bedeutung ist.

Kontrovers wird die Durchführung einer Isoniazidprophylaxe bei HIV-Patienten gesehen. So gibt es Empfehlungen, eine Prophylaxe mit Isoniazid über 9 Monate bei Patienten

durchzuführen, die einen positiven Tuberkulintest nach Mendel Mantoux aufweisen, bei denen eine aktive Tuberkulose jedoch ausgeschlossen wurde (Blumberg et al. 2005). Die Problematik der Zuverlässigkeit des Tuberkulin-Tests wurde jedoch bereits dargelegt, so wiesen nur 88,9% der getesteten Patienten im Bonner Kollektiv mit gesicherter Tuberkulose einen positiven Test auf. Als Ergebnis der Prophylaxe haben Studien in Hochprävalenzgebieten eine Reduktion der Inzidenz um bis zu 70% gezeigt (Whalen et al. 1997). Dies kann jedoch nicht auf Deutschland mit einer ohnehin vergleichsweise sehr geringen Inzidenz der Tuberkulose übertragen werden. Schaberg hat in verschiedenen internationalen Studien ein Spektrum in der Wirksamkeit einer medikamentösen Tuberkuloseprophylaxe von 40% bis 83% gefunden (Schaberg et al. 2004). In einer größeren Metaanalyse, mit Studien aus Hoch- und Niedrigprävalenzgebieten, zeigte Bucher eine geringere Inzidenz von Tuberkuloseerkrankungen nach einer Isoniazidprophylaxe. Er schloss in seiner Arbeit darauf, dass von 74 Patienten, die mit einer 6 monatigen Isoniazidprophylaxe behandelt worden sind, ein Patient vor einem Ausbruch bewahrt werden konnte (Bucher et al. 1999). Die Mortalität hat sich hingegen bei diesen Patienten nicht verändert. Darüber hinaus ist die Toxizität unter Isoniazid-Therapie, wie schwere Leberzellschädigungen, zu berücksichtigen. In einer größer angelegten Studie mit 3.788 Patienten unter Isoniazidprophylaxe zeigten 0,3% eine INH-induzierte Hepatitis, wobei keine letalen Verläufe auftraten (LoBue et al. 2003). In Deutschland wird eine Isoniazidprophylaxe generell bislang nicht empfohlen, sollte jedoch individuell für jeden Patienten nach einer Nutzen-Risikoabwägung entschieden werden (Schaberg et al. 2004). Des Weiteren führt Schaberg die niedrige Akzeptanz in der Risikogruppe und das häufige Vorliegen von Kontraindikationen auf. In den USA wird eine Prophylaxe mit Isoniazid für 9 Monate von der American Thoracic Society und der CDC für HIV-Patienten empfohlen (CDC 2003). Schaberg und das CDC empfehlen jedoch, nur nach positivem Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux und nach Ausschluss einer aktiven Tuberkulose bei HIV-positiven Personen mit einer Isoniazidprophylaxe zu beginnen. Von einer Prophylaxe mit Rifampicin und Pyrazinamid ist die CDC mittlerweile aufgrund zu hoher Raten von Leberzellschädigungen wieder abgerückt und schlägt nun nur noch eine Prophylaxe mit Isoniazid vor. Nur bei Kontakt mit Personen mit INH-resistenter Tuberkulose sollte auf eine Prophylaxe mit Rifampicin über 4 Monate ausgewichen werden (CDC 2003).

#### **4.8 Ausblick**

1982 hat der Sozialmediziner Professor Thomas McKeown das sehr kontrovers diskutierte Buch „Die Bedeutung der Medizin“ herausgebracht, in dem er den Abfall der Inzidenz der Tuberkulose nicht auf das Einführen eines Antibiotikums, sondern auf die wesentliche Verbesserung der hygienischen Umstände, also auf primär präventive Maßnahmen, zurückführt (McKeown 1982). Dies ist auch teilweise an einer HIV-Tuberkulose Koinfektion zu sehen. So ist zwar eine suffiziente Therapie bei Ausbruch der Tuberkulose lebenswichtig, jedoch sollte auch die Prävention, d.h. die Prävention sowohl einer HIV-Infektion als auch einer Tuberkuloseerkrankung, berücksichtigt werden, damit dem Ausbruch schon vorgebeugt werden kann. Dies ist vor allem in Zeiten einer wieder steigenden Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland von größter Bedeutung.

Nachdem schon vor einigen Jahren dem *Mycobacterium tuberculosis* eine weltweite Eradikation vorausgesagt worden ist, lässt sich nunmehr ein Comeback erkennen. Daher ist es heutzutage für den Behandelnden äußerst wichtig, bei immunsupprimierten Patienten mit entsprechenden uncharakteristischen Symptomen auch an eine Tuberkulose zu denken. Der Verdacht sollte vor allem bei Patienten aus Hoch-Prävalenzgebieten bestehen. Umgekehrt sollte man auch bei Patienten mit Tuberkulose und unbekanntem HIV-Status an eine HIV-Erkrankung denken. So verlangen viele Autoren bei unbekanntem HIV-Status bei Auftreten einer Tuberkulose ohne erkennbare Immunsuppression auch in „Niedrig-Prävalenz-Gebieten“ einen HIV-Test durchzuführen. Im Zuge der Osterweiterung der Europäischen Union kann es in naher Zukunft dazu kommen, dass es zu einer höheren Einwanderungsrate von Menschen aus „Hoch-Prävalenz-Gebieten“ kommt, wodurch insgesamt sowohl mit einer höheren Inzidenz an HIV-Erkrankungen als auch an Tuberkuloseerkrankungen in Deutschland zu rechnen ist. Daher wird dieses Thema nicht nur in „Hoch-Prävalenz-Gebieten“, in denen die Tuberkulose zur häufigsten Todesursache von HIV-Infizierten zählt, sondern auch in Deutschland mehr an Gewicht gewinnen.



## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Krankenunterlagen von 29 Patienten mit einer Tuberkulose (Tbc) und HIV-Koinfektion aus den Jahren 1988 bis 2005, die in der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn behandelt wurden, ausgewertet. Im Beobachtungszeitraum konnte eine Zunahme der Tbc-Fälle festgestellt werden, von zwei Patienten in den Jahren 1990 - 1994 auf je 13 Patienten in den Jahren 1995 - 2000 und 2001 - 2005. Die betroffenen Patienten waren zu 48% Männer und 52% Frauen. Bei Tbc-Diagnose waren die Patienten zwischen 21 und 47 Jahre alt (Median 34 Jahre). Die meisten Patienten (42%) kamen aus Endemiegebieten. Zum Zeitpunkt der Tbc-Diagnose waren bereits 24% der Patienten AIDS-definiert erkrankt. Die mediane CD4-Zellzahl lag zur Tbc-Diagnose bei 110/ $\mu$ l. Ein Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne antiretroviraler Therapie (ART) ergab sich dabei nicht. Als häufigste Manifestation wiesen die Patienten eine Lymphknoten-Tbc (n=16) bzw. eine pulmonale Tbc (n=11) auf. Ein signifikanter Unterschied im Ausmaß der Immunsuppression je nach Tbc-Manifestation zeigte sich erst bei gleichzeitigem Befall von Lunge und Lymphknoten (LK), wobei diese Patienten einen deutlich schwereren Immundefekt aufwiesen. Die immunhistochemische Untersuchung ergab ein gehäuftes Auftreten des HLA-Typs A1 Subtyp 1, A2 Subtyp 25, B1 Subtyp 14 und 18, sowie des HLA-Typs B2 Subtyp 44 bei HIV-Patienten mit Tuberkulose gegenüber allein HIV-infizierten Kontrollen. Der Tuberkulintest erwies sich als wenig sensitiv, da er trotz hoher CD4-Zellzahl nur bei 88,9% der acht getesteten Patienten positiv war. Die Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Tbc-Diagnose nur sehr unspezifische Symptome, wie Fieber (65,5%), Verschlechterung des Allgemeinzustandes (58,6%), Gewichtsverlust (51,7%) und Husten (41,4%). Nur 54,5% der Patienten mit pulmonaler Beteiligung hatten eine Hustensymptomatik. Bei 54,5% der Patienten mit pulmonaler Tbc konnten mikrobiologisch Mykobakterien im Sputumausstrich nachgewiesen werden. Von 15 Patienten mit negativem mikrobiologischem Nachweis erbrachte die radiologische Untersuchung bei 53% eine pulmonale Beteiligung, sodass der diagnostische Wert der mikrobiologischen Sputumuntersuchung allein fraglich erscheint. Demgegenüber konnte die computertomographische Verdachtsdiagnose einer LK-Tbc in acht von neun mikrobiologisch untersuchten Punktaten bestätigt werden. Bei negativem Röntgen

Thorax zeigten noch 20% im CT pulmonale Veränderungen. Das bei acht Patienten angelegte Antibiogramm zeigte bei 75% eine Sensibilität gegenüber Isoniazid. Ein Patient wies eine Multiresistenz auf. Unter tuberkulostatischer Therapie zeigte sich eine Abnahme der Viruslast, die deutlicher bei Patienten unter ART zu sehen war. Die CD4-Zellzahl stieg dabei im Median um 113/ $\mu$ l an. 34,62% der Patienten entwickelten Nebenwirkungen unter tuberkulostatischer Therapie, darunter 25% der Patienten eine Isoniazid-induzierte Hepatitis. Insgesamt stiegen nach vier Wochen tuberkulostatischer Therapie die  $\gamma$ -GT-Werte signifikant an und sanken zum Ende des Beobachtungszeitraums wieder in den Normbereich. Hämoglobin, CRP und BSG waren zuverlässige Verlaufsparemeter für den Therapieerfolg. Die Letalität im untersuchten Kollektiv lag bei 10% (n=3). Zwei der drei verstorbenen Patienten wiesen neben der Tuberkulose weitere opportunistische Infektionen auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Zuge einer wieder steigenden Inzidenz von HIV und einer steigenden Zuwanderungszahl aus Osteuropa eine Tbc-HIV-Koinfektion mehr an Bedeutung gewinnen wird. Eine suffiziente und ausführliche Diagnostik ist bei klinischem Verdacht und prädisponierenden Faktoren daher relevant.

## **6. Quellennachweis**

Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Couliabaly IM, Greenberg AE, De Cock KM. Response to treatment, mortality and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 1995; 345:607-610

Aliyu MH, Salihu HM. Tuberculosis and HIV disease: two decades of a dual epidemic. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115:685-697

Balamurugan A, Sharma SK, Mehra NK. Human leukocyte antigen class I supertypes influence susceptibility and severity of tuberculosis. *J Infect Dis* 2004; 189:805-811

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-871

Belamy R, Ruwende C, Corrah T et al. Variations in the NRAMPI gene and susceptibility to TB in West Africans. *NEJM* 1998; 338:640-644

Bevilacqua S, Rabaud C, May T. HIV-tuberculosis coinfection. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153:113-118

Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293:2776-2784

Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984; 311:1292-1297

Brodt HR, Staszewski S, Enzensberger R, Keul HG, Buhl R, Hübner K, Helm EB. Epidemiologie der Tuberkulose bei Patienten mit HIV-Infektion der Universitätsklinik Frankfurt. *Med Klin (Munich)* 1993; 88:279-286

Brodthorn HR. HIV-Infektion und Tuberkulose. Internist 1995; 36:970-979

Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, Battegay M. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS 1999; 13:501-507

Burman WJ, Galliciano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. Clin Infect Dis 1999; 28:419-429

Catanzaro A. What is the appropriate use of the rapid diagnostic tests for tuberculosis. Monaldi Arch Chest Dis 1997; 52:27-32

Centers for Disease Control. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981; 30:250-252

Centers for Disease Control. Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men - New York City and California. MMWR 1981; 30:305-308

Centers for Disease Control. Follow-Up on Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia. MMWR 1981; 30:409-410

Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41:1-19

Centers for Disease Control. Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45:921-925

Centers for Disease Control. Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. *MMWR* 1998; 47:1-58

Centers for Disease Control. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:735-739

Centers for Disease Control. Updated Guidelines for the Use of Rifamycins for the Treatment of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. 2004. [http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb\\_hiv\\_drugs/toc.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/toc.htm)

Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, Michelmore HM, Brooke P, Penny R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1:537-540

Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163:1009-1021

Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, Wara DW, Chang RS, Ammann AJ. Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. *Pediatrics* 1984; 73:382-386

Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR Jr, Hopewell PC. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992; 326:231-235

Dean GL, Edward SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL. Treatment of tuberculosis and survival in

HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:75-83

Felix R, Bittner RC. Tuberkulose und radiologische Diagnostik 100 Jahre nach W.C. Röntgen. *Pneumologie* 1995; 49:657-662

Fisk TL, Hon HM, Lennox JL, Fordham von Reyn C, Horsburgh CR Jr. Detection of latent tuberculosis among HIV-infected patients after initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1102-1104

Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, Poblete RB, Moreno JN, Reyes RR, Boota AM, Thompson LM, Cleary TJ, Oldham SA. Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med* 1992; 117:184-190

Flynn JL, Goldstein MM, Triebold KJ, Koller B, Bloom BR. Major Histocompatibility Complex Class I-Restricted T Cells are Required for Resistance to Mycobacterium tuberculosis Infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:12013-12017

Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, Hogg B, Phillips AN, Gill MJ, Dabis F, Reiss P, Kirk O, Bernasconi E, Grabar S, Justice A, Staszewski S, Fatkenheuer G, Sterne JA; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Incidence of Tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1772-1782

Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S et al. Association of an HLA-DQ allele with clinical TB. *JAMA* 1998; 279: 226-228

Gooze L, Daley CL. Tuberculosis and HIV. HIVInsite – Center for HIV Information. 2003. Internet: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp?page=kb-05&doc=kb-05-01-06>

Goyal JL, De Sarmi, Singh NP, Bhatia A. Evaluation of visual functions in patients on ethambutol therapy for tuberculosis: a prospective study. *J Commun Dis* 2003; 35:230-243

Hadjikoutis S, Morgan JE, Wild JM, Smith PE. Ocular complications of neurological therapy. *Eur J Neurol* 2005; 12:499-507

Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340:367-373

Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, Chesney M, Anderson J, Levy J, Kahn JO. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16:1119-1129

Helm F, Seiffert E, Statistik. In Die Entwicklung der Tuberkulose-Bekämpfung in Deutschland im Rahmen einer kulturhistorischen Schau von 100 Jahren. Berlin: Selbstverlag des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose; 1931: 47-49

Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS. HIV.NET 2005. Wuppertal: Steinhäuser Verlag, 2005 sowie [www.hiv.net](http://www.hiv.net).

Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. *J Infect Dis* 1983; 148:339-345

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag 2002; 358-360

Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1292-1297

Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1998; 339:33-39

Kennedy DJ, Lewis WP, Barnes PJ. Yield of bronchoscopy for the diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1992; 102:1040-1044

Kramer F, Modilevsky T, Waliany AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990; 89:451-456

Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP, Barton SE, Sudre P, Phillips AN. Infections with *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. EuroSIDA Study Group JD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:865-872

Lawn SD, Shattock RJ, Acheampong JW, Lal RB, Folks TM, Griffin GE, Butera ST. Sustained plasma TNF-alpha and HIV-1 load despite resolution of other parameters of immune activation during treatment of tuberculosis in Africans. *AIDS* 1999; 13:2231-2237

Lawn SD, Obeng J, Acheampong JW, Griffin GE. Resolution of the acute-phase response in West African patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:340-344

Levy H, Feldman C, Sacho H, van der Meulen H, Kallenbach J, Koornhof H. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1989; 95:1193-1197

Liberato IR, de Albuquerque Mde F, Campelo AR, de Melo HR. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37:46-50



LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *AM J Respir Crit Care Med* 2003; 168:443-447

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305:1431-1438

McKeown T. *Die Bedeutung der Medizin*. Suhrkamp Verlag. 1982

Mocroft A, Oancea C, van Lunzen J, Vanhems P, Banhegyi D, Chiesi A, Vinogradova E, Maayan S, Phillips AN, Lundgren J; EuroSIDA study group. Decline in esophageal candidiasis and use of antimycotics in European patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1446-1454

Nakata K, Honda Y, Tanaka N, Weiden M, Keicho N. Tuberculosis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Kekkaku* 2000; 75:547-556

Nayak S, Puranik SC, Deshmukh SD, Mani R, Bhore AV, Bollinger RC. Fine-needle aspiration cytology in tuberculous lymphadenitis of patients with and without HIV infection. *Diagn Cytopathol* 2004; 31:204-206

Oursler KK, Moore RD, Bishai WR, Harrington SM, Pope DS, Chaisson RE. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. *Clin Infect Dis* 2002; 34:752-759

Powderly WG, Mayer KH, Perfect JR. Diagnosis and treatment of oropharyngeal candidiasis in patients infected with HIV: a critical reassessment. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15:1405-1412

Raviglione MC, Snider DE Jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273:220-226

Rajalingam R, Mehra NK, Jain RC et al. Polymerase chain reaction-based sequence specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA class II antigens in pulmonary TB: relevance to chemotherapy and disease activity. *J Inf Dis* 1996; 173:669-676

Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2003. 2003

Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. Robert Koch Institut. 2005

Robert-Koch-Institut. HIV Halbjahresbericht I/2005 Sonderausgabe B/2005. 2005

Robert-Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2004. 2006

Roberts, G. D., N. L. Goodman, L. Heifets, H. W. Larsh, T. H. Lindner, J. K. McClatchy, M. R. McGinnis, S. H. Siddiqi, and P. Wright. Evaluation of the BACTEC radiometric method for recovery of mycobacteria and drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* from acid-fast smear-positive specimens. *J. Clin. Microbiol* 1983; 18:689-696

Rose AMC, Sinka K, Watson JM, Mortimer JY, Charlett A. An estimate of the contribution of HIV infection to the recent rise in tuberculosis in England and Wales. *Thorax* 2002; 57:442-445

Saglam L, Akgun M, Aktas E. Usefulness of induced sputum and fibreoptic bronchoscopy specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Int Med Res* 2005; 33:260-265

Saikia UN, Dey P, Jindal B, Saikia B. Fine needle aspiration cytology in lymphadenopathy of HIV-positive cases. *Acta Cytol* 2001; 45:589-592

Samaranayake LP. Oral mycoses in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:171-180

Schaberg T, Forssbohm M, Hauer B, Kirsten D, Kropp R, Loddenkemper R, Magdorf K, Rieder H, Sagebiel D, Urbanczik R. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2001; 55:494-511

Schaberg T, Hauer B, Haas WH, Hohlfeld J, Kropp R, Loddenkemper R, Loytved G, Magdorf K, Rieder HL, Sagebiel D. Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. *Pneumologie* 2004; 58:255-270

Sepkowitz KA, Raffalli J, Riley L, Kiehn TE, Armstrong D. Tuberculosis in the AIDS era. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:180-199

Shafer RW, Singh SP, Larkin C, Small PM. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in an immunocompetent patient. *Tuber Lung Dis* 1995; 76:575-577

Shafran SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin and ethambutol. *N Engl J Med* 1994; 330:438-439

Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1074-1079

Sharma SK, Mohan A, Kadhiraivan T. HIV-TB co-infection: epidemiology, diagnosis & management. *Indian J Med Res* 2005; 121:550-567

Skolik S, Willermain F, Caspers LE. Rifabutin-associated panuveitis with retinal vasculitis in pulmonary tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2005; 13:483-485

Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001; 358:1687-1693

Sriram U, Selvaraj P, Kurian SM, Reetha AM, Narayanan PR. HLA-DR2 subtypes & immune responses in pulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res* 2001; 113:117-124.

Sutherland I. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976; 19:1-63

Teran-Escandon D, Teran-Ortiz L, Camarena-Olvera A, Gonzalez-Avila G, Vaca-Marin MA, Granados J, Selman M. Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients. *Chest* 1999; 115:428-433

Todd JR, West BC, MacDonald JC. HLA and leprosy: study in northern Louisiana and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 63-74// Skamene E. Genetic control of susceptibility to mycobacterial infections. *Rev Infect Dis* 1989; 11:394-399

Tsicopoulos A, Hamid Q, Varney V, Ying S, Moqbel R, Durham SR, Kay AB. Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+, IL-2+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J Immunol* 1992; 148:2058-2061

Ulrichs T, Kaufmann SHE. Immunologie und Tuberkulose. *Internist* 2003; 44:1374-1384

Urdahl KB, Liggitt D, Bevan MJ. CD8+ T cells accumulate in the lungs of Mycobacterium tuberculosis infected KB-/-Db-/-mice, but provide minimal protection. *J Immunol* 2003; 170:1987-1994

Van Asten L, Langendam M, Zangerle R, Hernandez Aguado I, Boufassa F, Schiffer V, Brettle RP, Robertson JR, Fontanet A, Coutinho RA, Prins M. Tuberculosis risk varies

with the duration of HIV infection: a prospective study of European drug users with known date of HIV seroconversion. *AIDS* 2003; 17:1201-1208

Vijaya Lakshmi V, Rakh SS, Anu Radha B, Hari Sai Priya V, Pantula V, Jasti S, Suman Latha G, Murthy KJ. Role of HLA-B51 and HLA-B52 in susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Infect Genet Evol* 2006

**Wang J, Song C, Wang S.** Association of HLA-DRB1 genes with pulmonary tuberculosis. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 2001; 24:302-305

Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, Mugerwa RD, Ellner JJ. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997; 337:801-808

Wilson SM, Mc Nerney R, Nye PM, Godfrey-Faussett PD, Stoker NG, Voller A. Progress toward a simplified polymerase chain reaction and its application to diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31:776-782

World Health Organisation. TB/HIV a clinical manual second edition. WHO 2004

Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1472-1477

## **7. Danksagungen**

Bedanken möchte ich mich in erster Linie ganz herzlich bei meiner Betreuerin Fr. Dr. Esther Voigt, die mir auch bei schwierigen Problemen immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bei Herrn Professor Dr. Rockstroh bedanke ich mich ganz herzlich für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit und seiner Unterstützung für diese Arbeit.

Mein Dank geht auch an das Team der Immunologischen Ambulanz, die mir vor allem in den Weiten des Archivs der Uniklinik weitergeholfen haben.

Außerdem geht mein Dank an alle Bibliothekarinnen und Bibliothekare, die sich mit meinen nervenden Fragen über Bücher, Skripte und „Papers“ herumschlagen mussten. Hier möchte ich insbesondere Herrn Dr. Kropp vom Deutschen Tuberkulose-Archiv Fulda für die freundliche Unterstützung über die historische Epidemiologie der Tuberkulose danken. Auch danke ich Herrn Dr. Marcus vom Robert Koch Institut Berlin für die freundliche Übersendung der neusten Daten über die Inzidenz der HIV/Tuberkulose-Koinfektion der EuroSida-Studie.

Nicht zu vergessen natürlich allen fleißigen Kontrolllesern, die sich mit meiner deutschen Grammatik und Rechtschreibung plagen mussten.

**!!!Vielen Dank Euch/Ihnen allen!!!**