

Aus dem Bereich für Transplantations- und Infektionsimmunologie der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Leitung: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Martina Sester

Prävalenz der latenten Tuberkuloseinfektion bei Beschäftigten in nicht medizinischen Branchen

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Lisa Franziska Hermes

geb. am: 30.03.1992 in Hamburg

Tag der Promotion: 15.06.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Martina Sester

Prof. Dr. Robert Bals

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Zusammenfassung	1
1.1 Summary	2
2 Hintergrund.....	4
2.1 Definition Tuberkulose.....	4
2.1.1 Erreger	4
2.1.2 Infektion	4
2.1.3 Definition latente Tuberkulose-Infektion	5
2.1.4 Pathogenese	5
2.1.5 Symptome/Klinik	5
2.1.6 Therapie.....	6
2.2 Epidemiologie der Tuberkulose weltweit.....	6
2.3 Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland	8
2.4 Tuberkulose bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens.....	9
2.5 Diagnostik der latenten Tuberkulose-Infektion.....	11
2.6 Relevanz des Forschungsthemas	13
2.7 Fragestellung	13
3 Materialien und Methoden.....	14
3.1 Probandenrekrutierung, Einschlusskriterien und Studiendesign	14
3.2 Datenerhebung.....	16
3.3 Bestimmung einer latenten Infektion mit <i>M. tuberculosis</i>	16
3.4 Umgang mit positiv getesteten Probanden	18
3.5 Statistische Analyse.....	18
3.6 Ethikvotum	19
4 Ergebnisteil.....	19

4.1	Deskriptive Statistik für die Studienpopulation „Beschäftigte in nicht medizinischen Branchen“	19
4.1.1	Logistisches Regressionsmodell für die Studienpopulation „Beschäftigte in nicht medizinischen Branchen“	23
4.2	Deskriptive Statistik für die Studienpopulation „Beschäftigte im Gesundheitswesen“	24
4.2.1	Binär logistisches Regressionsmodell für die Studienpopulation „Beschäftigte im Gesundheitswesen“	25
4.3	Propensity Score.....	26
4.4	Zusammenfassung der Ergebnisse:	32
5	Diskussion	32
5.1	Prävalenz der LTBI	32
5.1.1	Prävalenz der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens mittels THT	32
5.1.2	Prävalenz der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens mittels IGRA	33
5.2	Risikofaktoren für eine LTBI	34
5.3	Propensity Score.....	35
5.4	Höhe der IGRA Werte.....	36
5.4.1	Interferon-Gamma Release Assay basierte Verfahren bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens.....	36
5.4.2	Positiver Interferon-Gamma Release Assay und eine latente Tuberkuloseinfektion	37
5.4.3	Höhere Interferon-Gamma Werte bei Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes	38
5.5	Limitationen	38
5.6	Schlussfolgerungen	38
6	Literaturverzeichnis	39
7	Publikation.....	46
8	Danksagung	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. geschätzte Tuberkulose-Inzidenzraten weltweit für 2020 [71]	7
Abbildung 2. Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland [19]	8
Abbildung 3. Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht [19]	9
Abbildung 4. Schematische Darstellung des Prinzips einer PS-Analyse nach Kuss, Blettner und Börgermann [47]	15
Abbildung 5. Balkendiagramm der Geburtsländer der im Ausland geborenen Studienteilnehmer der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigten. Auf der X-Achse sind die Geburtsländer abgetragen, die Y-Achse zeigt die Häufigkeiten an	20
Abbildung 6. Verteilung des Propensity Scores in den drei besetzten Gruppen	27
Abbildung 7. vergleichende Boxplots der beiden Studienpopulationen (BiG und nicht-BiG)	30
Abbildung 8. Forest Plot der Einflussfaktoren: Alter, Geschlecht, TB-Vorgeschichte sowie die möglichen Kombinationen des Geburtslandes und des Arbeitsbereiches [40]	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Quantitative Ergebnisse der vier positiv getesteten Probanden.....	21
Tabelle 2. Übersicht der epidemiologischen Daten der Studienpopulation „Beschäftigte in nicht-medizinischen Branchen“.....	21
Tabelle 3. Ergebnis des univariaten logistischen Regressionsmodells für die Studienpopulation „Beschäftigte in nicht-medizinischen Branchen“.....	24
Tabelle 4. Übersicht der epidemiologischen Daten der Studienpopulation „Beschäftigte im Gesundheitsdienst“.....	25
Tabelle 5. Binär logistisches Regressionsmodell für die Studienpopulation: „Beschäftigte im Gesundheitswesen“.....	26
Tabelle 6. Zu vergleichende Variablen vor dem PS-Matching [40].....	28
Tabelle 7. Zu vergleichende Variablen nach dem PS-Matching [40].....	28
Tabelle 8. Zu vergleichende Variablen nach dem PS-Matching unter Ausschluss von Probanden aus Hochinzidenzländern [40].....	29

Abkürzungsverzeichnis

BiG: Beschäftigte im Gesundheitsdienst

CVcare: Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei Pflegeberufen

DNA: Desoxyribonukleinsäure

HIV: humanes Immundefizienz Virus

IFN: Interferon

IGRA: Interferon-Gamma Release Assay

LTBI: latente Tuberkuloseinfektion

M.: Mycobacterium

n-BiG: nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigte

OR: Odds Ratio

PCR: Polymerase Kettenreaktion

PPD: Purified Protein Derivate

PPW: Positiver prädiktiver Wert

PS: Propensity Score

QFT GIT: QuantiFERON Gold in Tube

QFT PLUS: QuantiFERON Gold plus

RKI: Robert Koch-Institut

Tbc: Tuberkulose

THT: Tuberkulin-Hauttest

vs.: Versus

WHO: World Health Organisation

1 Zusammenfassung

Prävalenz der latenten Tuberkuloseinfektion bei Beschäftigten in nicht medizinischen Branchen

Die Tuberkulose ist eine Jahrtausende alte Erkrankung, ausgelöst durch eine Infektion mit dem Erreger *Mykobakterium tuberculosis*. Von einer latenten Tuberkuloseinfektion ist die Rede, wenn Testverfahren wie der Interferon-Gamma Release Assay oder der Tuberkulin-Hauttest einen Kontakt des Immunsystems mit dem Erreger anzeigen, klinische Symptome jedoch fehlen. Weltweit erkrankten 2020 ca. 9,9 Millionen Menschen an einer Tuberkulose. Deutschland gehört mit 5,0 pro 100.000 Einwohnern zu den Niedriginzidenzländern. Dennoch stellt die latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) nach wie vor ein arbeitsbedingtes Risiko für Beschäftigte des Gesundheitswesens dar. Über das Risiko einer latenten Tuberkuloseinfektion für Arbeitnehmer in anderen Branchen ist wenig bekannt, aus diesem Grund konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf Beschäftigte in nicht-medizinischen Branchen. Die Arbeit soll die Fragen klären, wie hoch die Prävalenz der latenten Tuberkuloseinfektion bei Beschäftigten aus nicht-medizinischen Branchen ist und ob es Unterschiede in der Höhe der Testwerte gibt. Zudem soll geklärt werden, ob Mitarbeiter des Gesundheitswesens ein höheres Risiko für eine latente Tuberkuloseinfektion tragen als Beschäftigte aus nicht-medizinischen Branchen. Dazu wurden Daten von 114 Arbeitnehmern aus nicht-medizinischen Branchen aus Hamburg mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Weiterhin wurde mittels Interferon-Gamma Release Assay untersucht, ob eine latente Tuberkuloseinfektion vorlag. Als Vergleichsgruppe aus dem medizinischen Bereich wurde zusätzlich ein weiterer Datensatz aus dem Betriebsärzte Netzwerk verwendet. Hier wurden über einen langen Zeitraum Beschäftigte des Gesundheitswesens befragt und Blutproben mittels Interferon-Gamma Release Assay untersucht. Mithilfe des Propensity Score Matchings wurden die Unterschiede in den Prävalenzen der beiden Gruppen mittels multivariaten Analysen untersucht. Nach dem Propensity Score Matching von 1:10 blieben 100 Probanden in der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigten erhalten, denen 1000 Probanden der im Gesundheitsdienst arbeitenden Gruppe als Analyse-Kollektiv gegenübergestellt wurden. Es zeigte sich eine Prävalenz der latenten Tuberkuloseinfektion bei Arbeitnehmern aus nicht-medizinischen Branchen von 2,0 % und bei Arbeitnehmern aus medizinischen Branchen von 7,2%. Weiterhin fiel auf, dass die quantitativen Werte des Interferon-Gamma Release Assays bei Beschäftigten des Gesundheitswesens höher waren als bei Arbeitnehmern aus anderen Branchen. Weiterhin zeigte sich ein statistisch signifikanter Alterseffekt ($p = 0,009$) in der Hinsicht, dass das Risiko einer LTBI über die Altersklassen hinweg ansteigt. Als weitere Effekte zeigten sich das Geburtsland (OR = 9,2; 95%-KI: [0,67; 127,1]; $p=0,090$) sowie eine Beschäftigung im Gesundheitswesen (OR = 4,9; 95%-KI: [1,32; 43,7], $p = 0,013$). Beim Zusammentreffen der beiden letztgenannten Prädiktoren wirken diese jedoch nicht multiplikativ, sondern ergeben bei ihrem Zusammenspiel ein OR von 8,7; 95%-KI: [2,0; 81,5]; $p=0,002$). Zusammenfassend zeigte eine nicht-exponierten Berufsgruppe in Deutschland im Vergleich mit Beschäftigten im Gesundheitsdienst ein geringeres Risiko für eine latente Tuberkuloseinfektion.

1.1 Summary

Prevalence of latent tuberculosis in employees of non-medical sectors

Tuberculosis is a disease that is centuries old, triggered by infection with the pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. When testing methods such as the interferon-gamma release assay or the tuberculin skin test indicate that the immune system has been in contact with the pathogen but clinical symptoms are absent, we refer to this as latent tuberculosis infection. In 2020, around 9,9 million people around the world suffered from tuberculosis. At 5.0 per 100,000 inhabitants, Germany is one of the low-incidence countries. Even so, latent tuberculosis infection remains an occupational risk for health workers. Little is known about the risk of latent tuberculosis infection for workers in other sectors, which is why this thesis will focus on workers in non-medical fields. This paper aims to respond to questions of how high latent tuberculosis infection prevalence is among workers in non-medical fields and whether there are differences in the magnitude of the values provided by testing. Another key question addressed by this thesis – whether health workers are at greater risk of latent tuberculosis infection than workers in other fields – has already been published in the “International Journal of Environmental Research and Public Health” and will be examined in more detail here. To this end, data was collected from 114 workers from Hamburg using a questionnaire. An examination was also conducted using an interferon-gamma release assay to determine if there was an latent tuberculosis infection. An additional dataset sourced from the company physicians network was also used. In it, health workers were surveyed over a longer time period and blood samples were examined using interferon-gamma release assays. Propensity score matching was employed to examine differences in the prevalences of both groups using multivariate analyses. After Propensity score matching of 1:10, 100 test subjects in the non-health worker group and 1,000 test subjects in the health worker group were retained to form the analysis collective. An latent tuberculosis infection prevalence of 2,0 % was found among workers in non-medical fields and 7,2% among health workers.

It was also found that health workers exhibited much higher interferon-gamma release assay values than workers from other fields. Furthermore, there was a statistically significant age effect ($p=0.009$) in that the risk of LTBI increased across age groups. Other effects were country of birth (OR = 9.2; 95% CI: [0.67; 127.1]; $p=0.090$) and health care employment (OR = 4.9; 95% CI: [1.32; 43.7], $p = 0.013$). However, when the two predictors coincided, they did not have a multiplicative effect, but their interaction yielded an OR of 8.7; 95% CI: [2.0; 81.5]; $p=0.002$. In summary, compared to healthcare professionals, a non-exposed professional group in Germany exhibited a smaller risk of latent tuberculosis infection.

Vorbemerkung

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten wurden in Form einer Originalarbeit publiziert [40]. Bei der Durchführung der Arbeit und bei der Auswertung der Daten wurde ich von Prof. Dr. med. A. Nienhaus, Frau Dr. P.H. A. Schablon und Herrn Dr. rer. biol. hum. J.F. Kersten am Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei Pflegeberufen der Universität Hamburg und von den Mitarbeitern des Hanseatischen Zentrums für Arbeitsmedizin in Hamburg sowie von Frau Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Martina Sester an der Universität des Saarlandes betreut. Bei dieser Dissertationsschrift handelt es sich um eine ausführlichere Fassung der publizierten Originalarbeit. Ein Teil des Textes und der Abbildungen dieser Dissertationsschrift stellen eine deutsche Reproduktion der Originalarbeit dar.

2 Hintergrund

2.1 Definition Tuberkulose

Robert Koch identifizierte 1882 das *Mycobacterium (M.) tuberculosis* als Erreger der Infektionskrankheit Tuberkulose (Tbc) [16]. Genomuntersuchungen lassen allerdings vermuten, dass *M. tuberculosis* bereits vor 70.000 Jahren in Afrika entstand [44]. Das Robert Koch-Institut (RKI) legt in seiner Falldefinition klinische sowie laborchemische Parameter fest. Diese Kriterien haben das Ziel, Infektionskrankheiten epidemiologisch zu überwachen und bundesweit vergleichbar zu machen. Zu der Falldefinition einer Tuberkulose zählt zum einen der klinische Aspekt, definiert als ärztliche Indikationsstellung zur antituberkulösen Therapie bzw. die postmortem festgestellte, aber zu Lebzeiten verpasste medikamentöse Indikationsstellung. Weiterhin wird ein labordiagnostischer Nachweis in Form eines direkten Erregernachweises gefordert, beispielsweise als Nukleinsäurenachweis mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) [74]. Mithilfe der PCR werden Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Abschnitte des Bakteriums vervielfältigt und so molekular diagnostisch identifiziert [13, 49].

2.1.1 Erreger

M. tuberculosis gehört neben den Spezies *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti* und *M. microti* zur Familie der Mycobacteriaceae [89]. Es zeichnet sich durch ein langsames Wachstum, seine Stäbchenform und einen hohen Gehalt an Zellwandlipiden aus, was eine Säurefestigkeit bei der bakteriellen Anfärbung bedingt [44]. Unter den Mycobakterien stellt *M. tuberculosis* den häufigsten Erreger der Tuberkulose dar [72].

2.1.2 Infektion

Die Infektion mit dem Bakterium erfolgt in der Regel aerogen per Tröpfcheninfektion. Dabei werden kleinste erregerrhaltige Aerosole von an offener Lungentuberkulose erkrankter Personen ausgeatmet, die wiederum andere Menschen mit dem Erreger infizieren können [64, 72]. Der Grad der Infektiosität, die Intensität und die Dauer des Kontaktes stellen dabei wichtige Determinanten der Übertragungswahrscheinlichkeit dar [31, 44]. Allerdings kommt es nur bei einem relativ geringen Anteil (5-15%) der schätzungsweise 1,7 Milliarden infizierten Menschen weltweit zu einer aktiven Tuberkuloseerkrankung [3, 62]. Grund dafür sind vor allem endogene Faktoren wie die Funktionalität des Immunsystems der infizierten Person [44]. Bei vorliegender Immunsuppression, beispielsweise im Rahmen einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz Virus (HIV), gelingt es dem Immunsystem der Betroffenen oft nicht, die Tbc-Erreger einzugrenzen, was eine Co-Infektion begünstigt [58]. Bei einer Tuberkuloseerkrankung unmittelbar nach erfolgter Infektion spricht man von einer primären Tuberkulose. Eine postprimäre oder sekundäre Tuberkulose liegt vor, wenn die Tuberkuloseerkrankung erst später erfolgt, z.B. auf Grund einer endogenen Reaktivierung einer latenten Infektion. Aber auch

eine kürzlich stattgehabte Infektion durch Primär- oder Reinfektion kann zu einer postprimären Tuberkulose führen [44].

2.1.3 Definition latente Tuberkulose-Infektion

Eine latente Tuberkulose-Infektion (LTBI) liegt vor, wenn diagnostische Tests wie beispielsweise der Tuberkulin Hauttest (THT) oder Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) basierte Verfahren eine *M. tuberculosis* spezifische, T-Zell-vermittelte adaptive Immunantwort nahelegen, klinische Hinweise für das Vorliegen einer aktiven Tuberkuloseerkrankung hingegen fehlen [50]. Analog dazu schließt auch das RKI in seiner Falldefinition einen alleinigen positiven Tuberkulinhauttest (THT) oder IGRA Test ohne entsprechende Organbeteiligung aus [74]. Bei vorliegender Immunkompetenz kann es dem Immunsystem des Betroffenen gelingen, *M. tuberculosis* in sogenannten Granulomen in Schach zu halten und somit eine Ausbreitung zu verhindern. Die genauen Mechanismen, die zum Überleben der Bakterien beitragen, sind Thema aktueller Forschungsbestrebungen [4, 14, 64].

2.1.4 Pathogenese

Nachdem durch Tröpfcheninfektion lebensfähige Erreger den Wirt Mensch erreicht haben, beginnt das Immunsystem, sich mit diesem auseinanderzusetzen [64]. Durch Selbstreinigungsprozesse der Lunge in Form von mukoziliärer Clearance wird bereits ein Großteil der Erreger eliminiert [46]. Die übrigen Erreger verteilen sich in geringem Maße entlang der Lymphgefäße, bzw. werden von Makrophagen aufgenommen und phagozytiert. *M. tuberculosis* zeigt dabei eine Resistenz gegenüber der komplement-vermittelten Lyse. Aufgrund verschiedener Mechanismen, ausgelöst durch bakterielle Zellwandlipoglykane, sichert sich *M. tuberculosis* ein Überleben im Phagosom. Nach erfolgreicher Replikation rupturiert der Makrophage und bakterieller Zellinhalt wird erneut freigesetzt [44]. Nach zwei bis vier Wochen kommt es zur Abwehrreaktion des Körpers. T-Zell-vermittelt werden Makrophagen aktiviert und über eine Hypersensibilitätsreaktion kommt es zur Zerstörung. Es bilden sich sogenannte Tuberkulome, bestehend aus Lymphozyten und aktivierten Makrophagen aus. Ein Tuberkulom ist eine Spezialform eines infektiös bedingten Granuloms. Granulome sind im Allgemeinen eine Ansammlung von Immunzellen, überwiegend von Granulozyten, welche bei einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen entstehen können [68]. Tuberkulöse Granulome bestehen typischerweise aus einer zentralen käsigen Nekrose, welche von Epitheloidzellen, mehrkernigen Riesenzellen und Leukozyten umgeben wird [85]. *M. tuberculosis* kann sich in den Tuberkulomen nicht vermehren, jedoch mehrere Jahre überleben. Einigen Tuberkulomen gelingt es auch, *M. tuberculosis* in diesem Stadium zu eliminieren [44]. Gelingt es dem Immunsystem jedoch nicht, den Erreger in Granulomen in Schach zu halten, entsteht eine aktive Tuberkuloseinfektion [8, 46].

2.1.5 Symptome/Klinik

Die Tuberkuloseerkrankung gleicht einem Chamäleon. Auch primäre Lungentuberkulosen können asymptomatisch verlaufen und vor allem in frühen Stadien der Erkrankung fehlt oft eine spezifische

Klinik. Im Verlauf können B-Symptome, gekennzeichnet durch Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust auftreten [17]. Bei dem klinischen Erscheinungsbild der Tuberkulose wird zwischen der pulmonalen und der extrapulmonalen Form unterschieden. Es können auch beide Formen gleichzeitig vorliegen, dies ist vor allem bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion der Fall [44]. Die pulmonale Tuberkulose tritt mit ca. 80% häufiger auf als der extrapulmonale Befall [1]. Neben einem symptomarmen Verlauf kann es hierbei zu einem Schwächegefühl, Dyspnoe, Husten und Hämoptysen kommen [10, 82]. Im Röntgenbild des Thorax können Verkalkungen, Tuberkulome und vergrößerte hiliäre Lymphknoten sichtbar werden [17]. Die extrapulmonale Form kann nahezu jedes Organ betreffen und dementsprechend eine Vielfalt von Symptomen bedingen [17, 38].

2.1.6 Therapie

Mithilfe einer antibiotischen Therapie besteht bei früher Diagnosestellung und entsprechender Therapieeinleitung eine günstige Prognose. Die Standardtherapie erfolgt sechs Monate lang und beinhaltet eine Kombination aus mehreren Antibiotika. In den ersten zwei Monaten, welche als Initialphase beschrieben werden, werden Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol verwendet. Durch diese Kombination soll verhindert werden, dass eine Keimselektion resistenter Erreger entsteht. Außerdem soll so die Anzahl der vermehrungsfähigen Erreger reduziert werden. In der darauffolgenden Kontinuitätsphase besteht die Therapie aus einer viermonatigen Einnahme von Isoniazid und Rifampicin, um eine Eradikation der Erreger zu erlangen [23]. Multiresistenzen der Bakterien gegenüber der antibiotischen Therapie stellen durch ihre zunehmende Ausbreitung eine Herausforderung dar [17, 23].

Die Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion ist nicht zwingend erforderlich, da die Betroffenen nicht infektiös oder klinisch krank sind. Dennoch besteht das Risiko einer Reaktivierung mit nachfolgender Erkrankung und Infektiosität. Zur Behandlung der LTBI, welche als Chemoprävention bezeichnet wird, steht eine Monotherapie bestehend aus einer neunmonatigen Isoniazidgabe beziehungsweise einer viermonatigen Monotherapie mit Rifampicin sowie einer drei bis vier Monate andauernden Kombinationstherapie dieser zur Verfügung. Die Indikation zur Durchführung der Chemoprävention wird individuell gestellt und hängt von zahlreichen Einflussfaktoren, wie etwa der Dauer der wahrscheinlich sattgehabten Exposition, dem Alter sowie Begleiterkrankungen ab [77].

2.2 Epidemiologie der Tuberkulose weltweit

Die Tuberkuloseinfektion stellt ein weltweites Gesundheitsproblem dar. Seit 1997 gibt die World Health Organisation (WHO) jährlich ihren globalen Tuberkulosereport heraus. Darin beschreibt die Organisation zum einen epidemiologische Fallzahlen und zum anderen leitet sie Handlungsempfehlungen ab, um ein weiteres Fortschreiten von Neuinfektionen zu verhindern sowie eine regelrechte Behandlung für alle Erkrankten zu etablieren. Im Jahr 2020 erkrankten laut Schätzungen der WHO 9,9 Millionen Menschen neu an Tuberkulose [71]. Darunter sind ca. 1 Million Kinder, die

jedes Jahr 10-11% der Tuberkulosefälle repräsentieren [22]. Die COVID-19 Pandemie hat vor allem in Ländern mit einer hohen Tuberkuloseinzidenz zu einer geringeren Fallerhebung sowie zu einer Verschlechterung der Versorgung von Tuberkulosepatienten geführt [36]. Mit ca. 1,5 Millionen Todesfällen im Jahr 2020 zählte Tuberkulose zu den dreizehn häufigsten Todesursachen weltweit. Wobei die COVID-19 Pandemie die zuvor verzeichneten Fortschritte zurückgeworfen hat. So gab es zum ersten Mal seit 2005 einen Anstieg der jährlichen Todesfälle. Dieser betrug insgesamt 5,6% [71]. Betrachtet man isoliert die Infektionskrankheiten, die nur durch ein infektiöses Agens ausgelöst werden, steht Tuberkulose an nun zweiter Stelle der Todesursachen. Die Erkrankungslast variiert dabei global gesehen erheblich. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die geschätzten weltweiten Tuberkuloseinzidenzraten für das Jahr 2020.

Estimated TB incidence rates, 2020

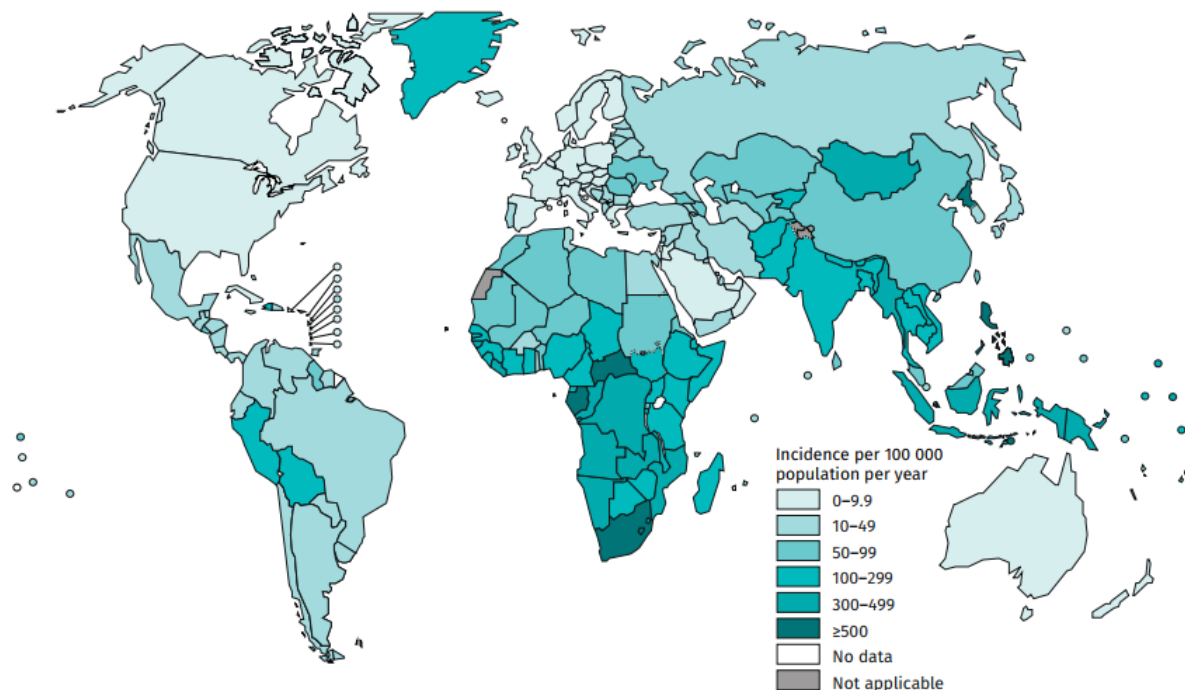


Abbildung 1. geschätzte Tuberkulose-Inzidenzraten weltweit für 2020 [71]

In den acht Ländern Indien, China, Indonesien, den Philippinen, Pakistan, Nigeria, Bangladesch und Südafrika wurden 2018 66% der Tuberkulosefälle verzeichnet. Diese Länder zählen zusammen mit 22 weiteren zu den sogenannten „high burden countries“. Hierunter werden 30 Länder zusammengefasst, in denen die Zahl der Neuerkrankungen jedes Jahr im Vergleich zum globalen Durchschnitt erhöht ist. Vor allem Männer im jungen Erwachsenenalter sind in diesen Ländern in besonderer Weise betroffen [63]. Neben den high burden countries unterscheidet die WHO sechs Regionen, um die epidemiologische Situation detaillierter zu differenzieren. Zu den Regionen gehören: Afrika, Amerika, die Region östliches Mittelmeer, Europa, Südostasien und die Region Westpazifik [63]. Trotz der mit knapp 10 Millionen hohen Anzahl an Neuerkrankungen, zeichnet sich ein globaler Rückwärtstrend der Tuberkuloseinzidenz ab. Zwischen 2017 und 2018 betrug der Rückgang der Infektionsrate 2,0% [63].

2.3 Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland

Auch in Deutschland bleibt die Tuberkuloseinfektion ein präsent Thema. Das RKI gibt seit 2002 jährlich einen Bericht zur „Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland“ heraus. Für das Jahr 2020 geht daraus hervor, dass 4127 Tuberkulosefälle registriert wurden. Damit fielen die Fallzahlen im Vergleich zum Vorjahr weiter ab. Die Inzidenz betrug 5,0 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [19]. Abbildung 2 gibt den zeitlichen Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland seit 2002 wieder.

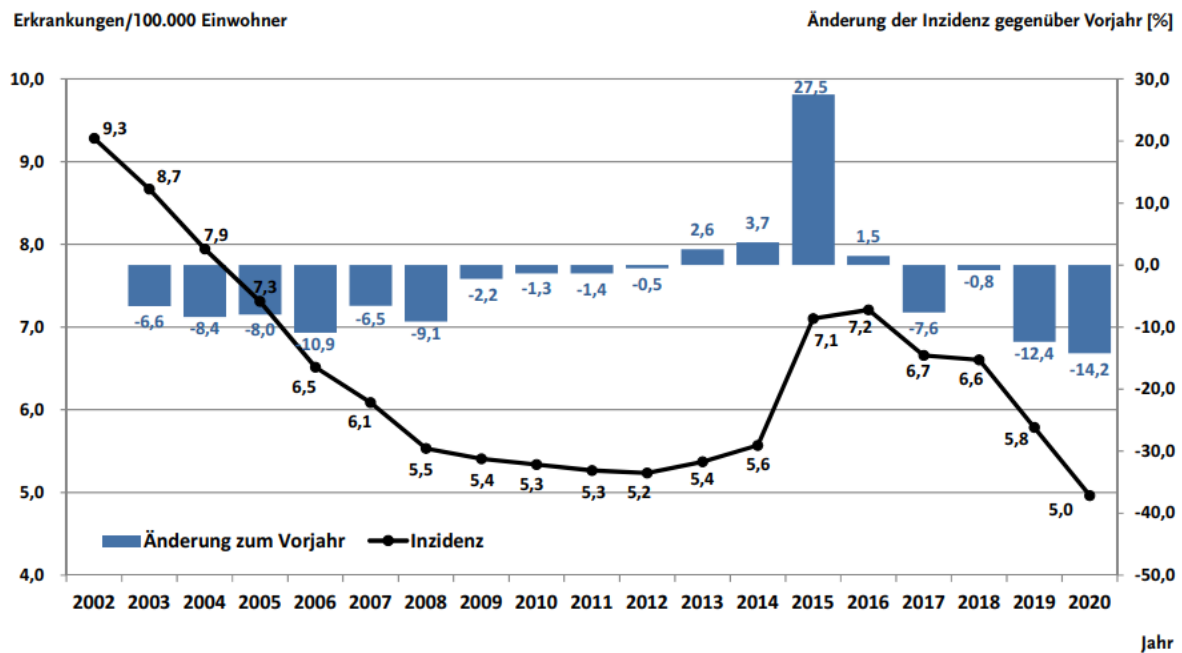


Abbildung 2. Zeitlicher Verlauf der Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland [19]

Es ist zu erkennen, dass seit Einführung des Berichts 2002, bis 2012 ein Abwärtstrend zu verzeichnen war, der ab 2012 erneut zunächst schwach in ein Wachstum umschlug. Im Jahr 2015 wurde mit um 27,4% erhöhten Fallzahlen im Vergleich zum Vorjahr das größte Wachstum beobachtet [15]. Diese angestiegenen Tuberkulosefälle lassen sich durch die Migrationsbewegung und die damit verbundenen gesetzlich vorgeschriebenen Untersuchungen von Asylsuchenden erklären. § 36 des Infektionsschutzgesetzes schreibt hierbei gesetzlich Screeningmaßnahmen vor. Weiterhin ist bei ausländischen Staatsbürgern die Inzidenz 19-fach höher als bei deutschen Staatsbürgern (42,6 pro 100.000 in Vergleich zu 2,2 pro 100.000 Einwohner) [73].

Bei einem Geschlechtervergleich fällt auf, dass männliche Personen häufiger erkranken als weibliche. Dieser Unterschied kommt ab einem Alter von 15 Jahren deutlich zum Tragen. Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Tuberkuloseinzidenz nach Staatsangehörigkeit und Altersgruppen im Jahr 2020 an.

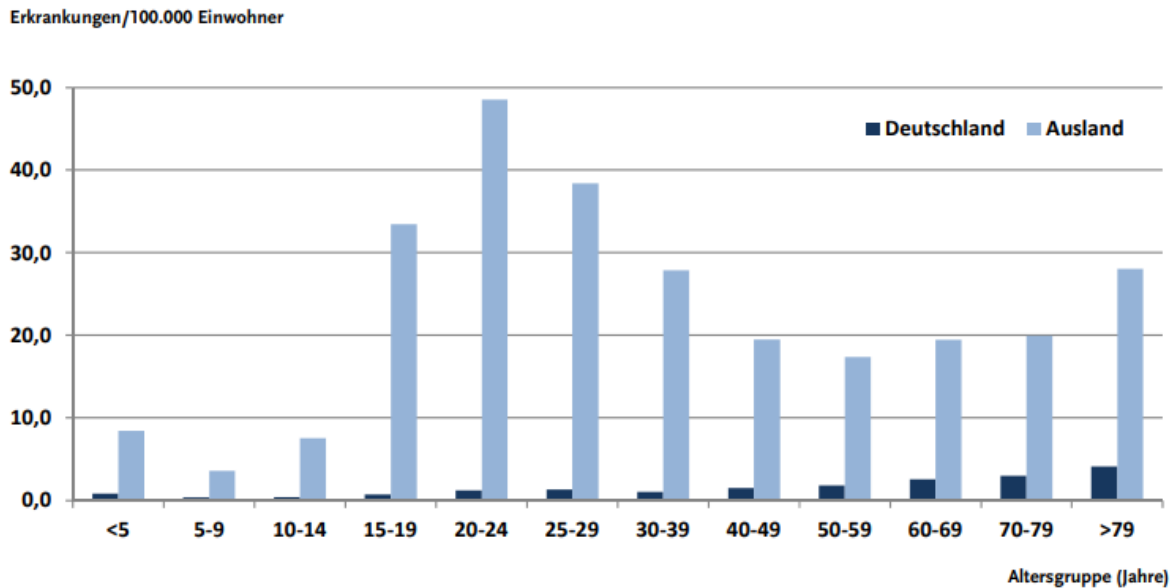


Abbildung 3. Tuberkulose-Inzidenz in Deutschland nach Altersgruppe und Geschlecht [19]

Die Abbildung zeigt, dass vor allem junge Erwachsene mit ausländischer Staatsangehörigkeit im Alter zwischen 15-39 Jahren sowie im Alter von >79 Jahren betroffen sind.

2016 erkrankten erstmalig fast 19% mehr Kinder als im Vorjahr. Vor allem Kleinkinder unter fünf Jahren waren hierbei betroffen. Die Inzidenz lag bei 2,1 pro 100.000 Kinder [73]. Für das Jahr 2018 verzeichnete das RKI im Vergleich zum Vorjahr einen leichten Rückgang der insgesamt schon geringen absoluten Fallzahlen der Tuberkuloseinfektionen im Kindesalter [15].

Regionale Analysen zeigten erhebliche Unterschiede bezüglich der Tuberkuloseinzidenz. Die Stadtstaaten Berlin (8,7), Hamburg (9,7) und Bremen (9,1) zeigten zusammen mit dem Bundesland Hessen (7,6) die höchsten Inzidenzen und liegen damit auch über der bundesweiten Durchschnittsinzidenz von 5,0 pro 100.000 Einwohner. In ländlichen Gebieten jenseits der Ballungszonen lag die Inzidenz durchschnittlich nur bei 3,7 [19]. Ein Grund für die regionalen Unterschiede ist, dass in Städten mehr Menschen leben, die Risikofaktoren für eine Tuberkuloseinfektion beispielsweise in Form von Obdachlosigkeit oder Drogenmissbrauch, aufweisen [4, 15, 84].

2.4 Tuberkulose bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens

Mitarbeiter des Gesundheitswesens, wie Pflegekräfte oder Ärzte, haben selbst in Niedriginzidenzländern mit hohen Hygienestandards wie in Deutschland ein erhöhtes Risiko sowohl für eine latente Tuberkuloseinfektion als auch für eine aktive Tuberkuloseerkrankung [11, 81]. Der Ausbruch der COVID-19 Pandemie hat weltweit zu einer Sensibilisierung der Vulnerabilität von Mitarbeitern des Gesundheitswesens gegenüber Infektionskrankheiten geführt. Während der COVID-19 Infektionswellen im Frühjahr 2020 und im Winter 2020/2021 hatten Beschäftigte im Gesundheitswesen (BiG) ein 2,1-fach höheres Risiko für eine SARS-CoV2 Infektion als Beschäftigte

aus anderen Bereichen [90]. In Deutschland stellte Tuberkulose bis zum Ausbruch der COVID-19 Pandemie die zweithäufigste arbeitsbezogene Infektionskrankheit bei Beschäftigten im Gesundheitswesen dar [60].

Nach Ziffer 3101 der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung kann die Tuberkulose bei Versicherten in Arbeitsbereichen mit erhöhter Infektionsgefahr als Berufskrankheit anerkannt werden [16]. Aufgrund des erhöhten Risikos bestehen in Deutschland Screening Programme für Mitarbeiter des Gesundheitswesens. Zum einen soll so die nosokomiale Übertragung von Mitarbeitern zum Patienten verhindert werden und zum anderen soll eine latente Tuberkuloseinfektion früh entdeckt und behandelt werden [66]. Das Screening wird zum einen als Routineuntersuchung bei Hochrisiko-Gruppen als Einstellungsuntersuchung oder als Umgebungsuntersuchung nach Kontakt mit einem infektiösen Tuberkulose-Patienten durchgeführt. In einer Screening-Untersuchung mittels QuantiFERON Gold in Tube (QFT GIT) von 3.832 Mitarbeitern des Gesundheitswesens fanden Schablon et al. [80] eine Prävalenz der LTBI von 8,3%. Weiterhin wurden in der Studie Risikofaktoren ermittelt, die mit einem positiven QFT-Ergebnis einhergehen. Dazu zählen:

1. Alter > 55 Jahren
2. Geburtsort im Ausland
3. Diagnose einer Tuberkulose in der eigenen Vorgeschichte
4. Arbeitsplatz

Bezüglich des Arbeitsplatzes stellten die Stationen für Innere Medizin, Geriatrie und Infektiologie ein erhöhtes Risiko für eine LTBI bei den Beschäftigten dar [80]. Weitere Arbeitsbereiche, die ein erhöhtes Expositionsrisiko gegenüber Tuberkulose darstellen, sind neben der Pneumologie und dem Funktionsbereich der Bronchoskopie die Notaufnahme, die Pathologie und das Labor des Krankenhauses [81]. Lamberti et al. untersuchten mittels Tuberkulin Hauttest und Interferon-Gamma Release Assay Studierende der Zahnmedizin im klinischen Abschnitt in Italien. Auch für diese Gruppe wurde ein erhöhtes berufliches Risiko für eine LTBI festgestellt [48]. Mithilfe molekularbiologischer Methoden lassen sich Infektionsketten nachverfolgen. Dazu werden „DNA-Fingerprint-Muster“ erstellt. Patienten, die während eines definierten Zeitraums ein identisches Fingerabdruckmuster aufweisen, werden in Clustern zusammengefasst, bei denen nach aktuellem Wissenschaftsstand von einem Infektionszusammenhang ausgegangen werden kann [16]. Die Hamburger Fingerprint Studie [24] nutzte *IS6110 fingerprinting* um unter 848 Fällen identische Muster herauszufiltern. Unter den Studienteilnehmern waren zehn Mitarbeiter des Gesundheitswesens. Mittels Fingerprints konnte gezeigt werden, dass acht der zehn Tuberkuloseinfektionen beruflich übertragen wurden.

Studien zu Indexpatienten konnten zeigen, dass IGRA positiv getestete Kontaktpersonen mit hohen Interferon (IFN)-gamma Spiegeln von ≥ 10 U/L ein deutlich höheres Risiko hatten, an einer TB zu erkranken als Probanden mit geringeren IFN-gamma Werten [5]. Es stellt sich daher die Frage, ob

Mitarbeiter des Gesundheitswesens höhere IFN-gamma Spiegel aufweisen und damit ein erhöhtes Erkrankungsrisiko haben.

2.5 Diagnostik der latenten Tuberkulose-Infektion

Um eine LTBI zu identifizieren, wurde lange Zeit der Tuberkulin Hauttest (THT) verwendet [87]. Beim THT werden gereinigte Proteinfractionen aus Überständen von *M. tuberculosis* verwendet [16], um indirekt einen vorangegangenen Kontakt von T-Zellen mit *M. tuberculosis* nachzuweisen [44]. Die aufgereinigte Proteinfractionsflüssigkeit enthält standardisierte gereinigte Proteinbestandteile (Purified Protein Derivative, (PPD)) und wird Tuberkulin genannt. Mit Hilfe einer kleinvolumigen Nadel werden 0,1 ml Tuberkulin intradermal in die Unterarmbeugeseite injiziert [16]. Bei vorausgegangenem Kontakt der Person mit *M. tuberculosis* entsteht eine verzögerte allergische Reaktion vom zellvermittelten Typ. Diese beginnt innerhalb von 24 Stunden und erreicht binnen 48-72 Stunden ihren Höhepunkt [16]. Der Test wird daher idealerweise nach 72 Stunden bei einem erneuten Termin abgelesen. Die lokale Reaktion zeigt sich als Erythem und Induration, wobei nur die Induration in ihrem längsten Durchmesser in Millimetern abgelesen wird [52]. Der THT hat einige Nachteile. Da das PPD des THT gemeinsame Antigene mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien teilt, kann es zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Auch kreuzreaktive Antigene durch eine vorangegangene Impfung mit Bacille Calmette-Guérin (BCG Impfung) können zu falsch positiven Ergebnissen führen [53]. Ein weiterer Nachteil des THT besteht darin, dass die Testauswertung durch Ablesen des Untersuchers erfolgt, was den Test subjektiv und fehleranfällig macht.

Eine Alternative zum THT, um eine LTBI zu identifizieren, bieten IGRA basierte Verfahren. Hierbei handelt es sich um in-vitro Verfahren, welche die Freisetzung von IFN-gamma von zuvor sensibilisierten T-Zellen nach Stimulation mit *M. tuberculosis*-spezifischen Antigenen messen [91] [44]. Kommerziell erhältlich sind zum einen der ELISpot Assay (Enzym-linked Immunospot) basierte T.SPOT.TB (Oxford-Immunitec, Großbritannien), der die Antigene „early secreted antigen target 6“ (ESAT 6) und „culture filtrate protein 10“ (CFP 19) enthält und der ELISA (Enzym-linked Immunosorbent Assay) basierte QuantiFERON-TB Gold in Tube (OFT GIT) (Qiagen GmbH Hilden, Germany), welcher ein Antigenbeschichtetes Röhrchen mit ESAT 6, CFP 10 und TB 7.7 enthält [61]. Daneben ist auch der QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT PLUS) erhältlich, welcher als Test der nächsten Generation vermarktet wird. Der QFT PLUS enthält im Vergleich zum QFT GIT nun zwei Röhrchen, welche mit TB-Antigenen beschichtet sind. Das Röhrchen TB1 enthält ebenfalls ESAT 6 und CFP 19, jedoch nicht TB 7.7. Die Peptide sind, gleichermaßen wie beim QFT GIT, so konzipiert, dass sie CD4 Zellen stimulieren sollen. Das TB 2 Röhrchen enthält darüber hinaus sechs kurze Peptide, welche eine CD8 Antwort induzieren soll [2, 42].

Wie beim THT handelt es sich hierbei um indirekte Verfahren, um eine *M. tuberculosis*-spezifische Immunantwort zu erhalten. Der T.SPOT.TB® misst die Anzahl der IFN-gamma sezernierenden Zellen,

wohingegen der QuantiFERON® -TB direkt die Interferon Gamma Konzentration im Kulturüberstand misst [16]. Ab einem Cut-off Wert von 0,35 U/l ist der Test als positiv zu werten.

In Deutschland ist der THT als positiv zu werten, wenn der Indurationsdurchmesser über 5 mm beträgt [16]. In Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass das Risiko im Verlauf eine aktive Tuberkulose zu entwickeln, mit der Größe des Indurationsdurchmessers zunimmt [43]. Auch bezüglich der IGRA basierten Testverfahren weisen Studien darauf hin, dass die quantitative IFN-gamma release Menge im Laufe der Zeit abnimmt [27, 30]. Zur Definition eines positiven Testes wird in der Praxis jedoch weiterhin ein Cut-off Wert von 0,35 U/l im IGRA festgelegt.

Ein Forschungsteam aus England untersuchte die Profile von IFN-gamma sezernierenden CD4 positiven T-Zellen von 23 an einer aktiven Tuberkulose erkrankten Patienten. Sie konnte zeigen, dass die Häufigkeit von IFN-gamma sezernierenden T-Zellen über den 28-monatigen Beobachtungszeitraum hinweg abnahm [54]. Forschungen aus der Schweiz konnten darüber hinaus einen höheren Anteil an *M. tuberculosis* spezifischen CD8 positiven T-Zell-Antworten bei Patienten mit einer Sputum-positiven aktiven Tuberkulose im Vergleich zu Patienten mit einer LTBI nachweisen [75]. Die Forschungen unterstreichen die Wichtigkeit der Rolle der CD8 Zellen bei der Tuberkuloseinfektion und damit deren Berechtigung in der Berücksichtigung im QFT PLUS. Beide Tests können ebenso wenig wie der THT zwischen einer LTBI und einer aktiven TB unterscheiden [50]. Dennoch weisen die IGRAs einige Vorteile gegenüber den THT auf. Bei Interferon Gamma Release Assay basierten Verfahren kommt es weniger wahrscheinlich zu Unsicherheiten durch vorausgegangene BCG-Impfungen oder durch eine vorherige Exposition mit nicht tuberkulösen Mykobakterien [65]. Grund dafür sind die *M. tuberculosis* spezifischen Antigene, die Verwendung bei den IGRAs finden und nur mit einigen wenigen nicht tuberkulösen Mykobakterien, nämlich *M. marinum*, *M. szulgai*, *M.kansasii* und *M. riyadhense* [88] geteilt werden. Daher zeigen IGRAs insgesamt eine höhere Spezifität für einen Kontakt mit *M. tuberculosis* [55]. Auch die Sensitivität ist im Vergleich zum THT bei IGRA basierten Verfahren höher [29]. Da es sich bei den IGRA Tests um in-vitro Verfahren handelt, kommt es nicht zu einem sogenannten „boosting-Phänomen“, wie es beim THT beschrieben wird [61]. Der Test kann folglich beliebig oft wiederholt werden. Des Weiteren ist für die Auswertung des Tests kein weiterer Termin mit dem Probanden notwendig und die Interpretation ist objektiv und weitestgehend unabhängig vom Ableser [16]. Mit einem Ergebnis binnen 24 Stunden liefern IGRAs außerdem schneller ein Ergebnis als der THT [61]. In Ländern mit einer niedrigen Tuberkulose-Inzidenz wie Deutschland zeigen IGRAs einen höheren prädiktiven Wert für die Progression einer LTBI hin zur Entwicklung einer aktiven Tuberkulose Erkrankung [30]. Auch im Zuge von Umgebungsuntersuchungen korrelieren IGRAs besser als der THT mit dem Ausmaß des Tuberkulose-Kontakts, definiert als Nähe und Dauer des Kontakts [65].

2.6 Relevanz des Forschungsthemas

Aus den oben angeführten Punkten 2.2, 2.3 und 2.4 geht hervor, dass die Tuberkuloseinfektion nach wie vor ein Thema von globalem gesundheitlichem Interesse darstellt. Neben den großen Unterschieden bezüglich der globalen Verteilung der Tuberkulose mit einem Schwerpunkt auf einkommensschwache Regionen wie Indien oder Südafrika [63] stellt die Infektion auch in Ländern mit einer niedrigen Tuberkulose-Inzidenz und einem hohen Einkommen wie z.B. in Deutschland unter Mitarbeitern des Gesundheitswesens ein fortwährendes Risiko dar [11, 81].

Die latente Tuberkulose-Infektion, definiert als *M. tuberculosis* spezifische T-Zell Antwort im Rahmen des THT bzw. der IGRAs, in Abwesenheit klinischer Symptome, welche auf eine aktive Erkrankung hindeuten, [50] tritt häufiger auf als eine aktive Tuberkulose-Erkrankung. Nach Schätzungen der WHO ist bei einem Viertel der Weltbevölkerung eine LTBI nachzuweisen [71]. Da bei Personen mit einer LTBI das Risiko besteht, eine aktive Tuberkulose-Erkrankung zu entwickeln, sieht die WHO eine zentrale Säule ihrer „End-TB-Strategie“ in der präventiven Therapie der LTBI, wie in Abschnitt 2.1.6 erläutert. Im Laufe ihres Lebens erkranken fünf bis fünfzehn Prozent der mit LTBI infizierten Personen an aktiver Tuberkulose, meist innerhalb der ersten zwei bis fünf Jahre nach stattgehabter Infektion [62, 76]. Durch die präventive Therapie einer LTBI kann das Risiko um 60-90% abgesenkt werden [62]. Ziel der End-TB-Strategie ist es, bis 2035 die globale TB Epidemie zu beenden.

2.7 Fragestellung

Im Gegensatz zu dem gut erforschten Risiko einer LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens [11, 81] ist über das Risiko einer LTBI bei Beschäftigten in nichtmedizinischen Berufen nach jetzigem Kenntnisstand wenig bekannt. Die vorliegende Arbeit hat daher das Ziel, die folgenden Fragestellungen zu klären:

1. Wie häufig kommt eine LTBI bei Beschäftigten in nicht-medizinischen Branchen vor?
2. Wie hoch ist der Anteil der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens im Vergleich zu anderen Berufsgruppen?
3. Bestehen signifikante Unterschiede bezüglich der Höhe der quantitativen Interferon-gamma Ausschüttung zwischen Probanden, die im Gesundheitsdienst tätig sind und Probanden, die in anderen Branchen arbeiten?

3 Materialien und Methoden

3.1 Probandenrekrutierung, Einschlusskriterien und Studiendesign

Für die vorliegende nichtrandomisierte Querschnittsstudie wurden Beschäftigte in Hamburg untersucht, die beruflich keine Berührungspunkte mit dem Gesundheitswesen aufweisen. Rekrutiert wurden die Probanden über eine Kooperation mit den Betriebsärzten des Hanseatischen Zentrums für Arbeitsmedizin (HANZA). Die Geschäftsführer und Betriebsräte der teilnehmenden Unternehmen wurden mithilfe eines Informationsblattes auf die Studie aufmerksam gemacht. Die Beschäftigten haben freiwillig über ihre Teilnahme entschieden. Einschlusskriterien für die Teilnahme waren ein Beschäftigungsverhältnis in einem nicht-medizinischen Beruf sowie ein Mindestalter von 18 und ein Höchstalter von 67 Jahren.

Um die zweite Fragestellung nach dem Unterschied der Prävalenzen für eine LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes gegenüber nicht im Gesundheitsdienst tätigen Personen beantworten zu können, wurde ein Datensatz des „Betriebsärzte Netzwerks“ zur Hilfe genommen, um einen Propensity Score (PS) zu schätzen und nachfolgend mit Hilfe der Methode des PS-Matching in einem 1:10 Matching aus dem sehr viel größeren Datensatz eine vergleichbare Gruppe zu ermitteln. Zwischen den beiden Gruppen wurden Unterschiede bezüglich der Quantität der latenten Tuberkuloseinfektion sowie der Höhe des IGRAs untersucht. Die Anwendung des PS stellt eine Alternative zur Auswertung von nichtrandomisierten Studien dar. Die Berechnung des PS-Modells stellt dabei einen Teil des Studiendesigns dar [47].

Abbildung 4 gibt einen graphischen Überblick der PS-Analyse, so wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde.

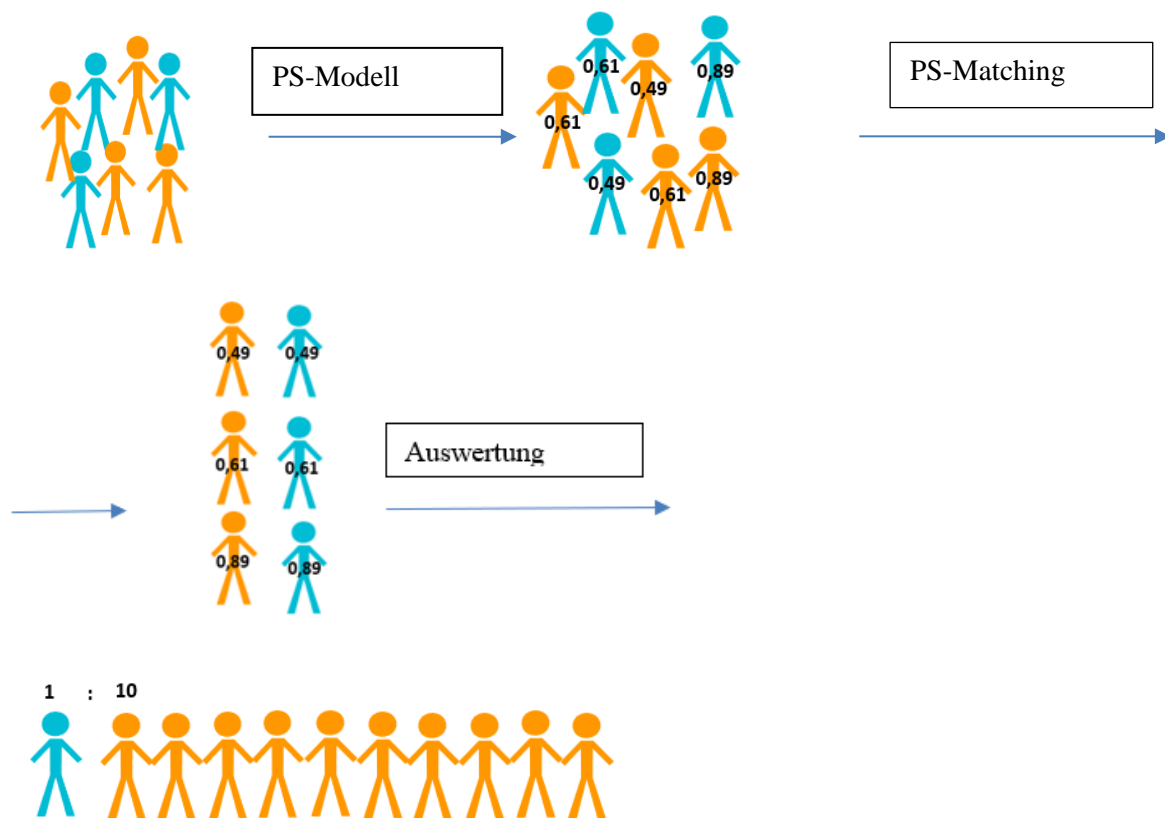


Abbildung 4. Schematische Darstellung des Prinzips einer PS-Analyse nach Kuss, Blettner und Börgermann [47]

Zu Beginn liegen Daten von Probanden zweier verschiedener Gruppen vor. Orange dargestellt ist die Gruppe der Beschäftigten im Gesundheitsdienst und in blau die Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst tätigen Probanden. Anhand der vorliegenden Probandenmerkmale, welche jeweils über einen Fragebogen erhoben wurden, wurde in einem ersten Schritt für jeden Probanden ein Propensity Score errechnet. In einem zweiten Schritt erfolgte das Matching, indem der kleineren Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst Tätigen jeweils 10 Probanden aus der größeren Gruppe der im Gesundheitsdienst Beschäftigten zugeteilt wurden. Bei der Zuteilung wurden Gruppen gebildet, welche sich in ihren Merkmalen (Alter, Geschlecht, Herkunft, stattgehabter Kontakt zu einer mit Tuberkulose infizierten Person) glichen. Die Übereinstimmung wird anhand der übereinstimmenden Zahlen, dem sogenannten Propensity Score gekennzeichnet. Dieser Score gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer in die zu prüfende Gruppe fällt, in der vorliegenden Untersuchung also die Wahrscheinlichkeit, mit der der Proband zur Gruppe der Beschäftigten im Gesundheitsdienst gehört bzw. nicht im Gesundheitsdienst tätig ist.

In einem ersten Schritt wurde aus den erhobenen Daten sowie dem Datensatz aus dem Betriebsärzternetzwerk, der sich aus mehreren tausend Daten von Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes zusammensetzt, ein logistisches Regressionsmodell erstellt. Dabei galt als abhängige Variable die Gruppenzugehörigkeit „Mitarbeiter im Gesundheitsdienst“ versus „nicht im Gesundheitsdienst tätig“.

Bei der Auswahl der unabhängigen Variablen beschränkte ich mich auf wesentliche Risikofaktoren für eine latente Tuberkuloseinfektion. Die folgenden unabhängigen Variablen wurden betrachtet:

- Alter
- Geschlecht
- Geburtsland
- Kontakt zu Tuberkuloseinfizierten

In einem nächsten Arbeitsschritt wurde unter Zuhilfenahme der PS-Matching Methode jedem einzelnen Probanden des vorliegenden Studienkollektives zehn vergleichbare Personen aus dem Datensatz des Betriebsärzte-Netzwerks zugeordnet. Diese wiesen ähnliche Ausprägungen der oben aufgeführten (o. a.) unabhängigen Variablen auf.

Methodisch handelte es sich um die Methode des nächsten Nachbarn (engl.: nearest neighbour), also eine Paarung mit dem in Bezug auf den PS nächstgelegenen Partner. Auf diese Weise ließen sich hinsichtlich der o. a. Variablen sinnvoll vergleichbare Gruppen bilden – ähnlich einer randomisierten Studie, die zurzeit den Goldstandard einer vergleichenden Studie darstellt [12, 47].

3.2 Datenerhebung

Nach dem Ausfüllen der Einverständniserklärung wurden die Probanden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Inhalte des Fragebogens waren zum einen soziodemografische Fragen nach Alter, Geschlecht, Geburtsland und in Deutschland verbrachte Lebensjahre und zum anderen Aspekte zur TB-Vorgeschichte (TB-Infektion in der Vergangenheit, Teilnahme an einer Umgebungsuntersuchung, TB-Infektion in der Familie/ bei engen Freunden). Außerdem wurde nach einer Immunsuppression der Probanden, einer ehrenamtlichen Tätigkeit in medizinischen Bereichen und einer getätigten Reise in ein TB-Hochinzidenzland gefragt, um mögliche Störvariablen auszuschließen. Der vollständige Fragebogen befindet sich in der Anlage.

3.3 Bestimmung einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis*

Den Probanden wurde Blut abgenommen, um anschließend mithilfe eines IGRA zu untersuchen, ob eine latente bzw. aktive Tuberkuloseinfektion vorliegt. Die Blutabnahme erfolgte im Betriebsarztzimmer der jeweiligen Unternehmen sowie in der Hauptpraxis der Betriebsärzte des Hanseatischen Zentrums für Arbeitsmedizin in Hamburg durch geschultes medizinisches Fachpersonal. Den Probanden wurde ≥ 5 ml Blut in ein Lithium Heparin Röhrchen abgenommen. Die Durchführung erfolgte mit Hilfe des QFT PLUS Assays nach Angaben des Herstellers [2]. Die Röhrchen wurden gemäß Herstellerhinweis [2] bei Raumtemperatur (22 ± 5 Grad Celsius) gelagert und von einem Boten binnen maximal 8 Stunden ins Labor transportiert. Die Durchführung und Auswertung erfolgten durch das Labor Dr. Fenner und Kollegen in Hamburg. Im Rahmen einer Hospitation in dem Labor von Dr. Fenner und Kollegen habe ich mich mit den technischen Prozeduren der Auswertung vertraut gemacht.

Hier wurde aus der Blutprobe in dem Lithium Heparin Röhrchen jeweils 1 ml Blut in die vier Teströhrchen umgefüllt und kurz geschüttelt, um eine ausreichende Durchmischung zu erreichen. Das erste Röhrchen QuantiFERON Nil diente der Negativkontrolle zur Ermittlung des unspezifischen IFN-gamma Hintergrunds. Das zweite Röhrchen war mit den für das *M. tuberculosis* spezifischen Peptiden aus den Antigenen ESAT 6 und CFP-10 beschichtet, welche die zellvermittelte Immunreaktionen von CD4 positiven T-Zellen auslösen sollen. Das dritte Röhrchen enthielt zusätzlich *M. tuberculosis* spezifischen Peptide aus den Antigenen ESAT 6 und CFP-10, welche zytotoxische CD8 positive T-Lymphozyten stimulieren sollten. Das vierte Röhrchen enthielt ein Mitogen und diente der Positivkontrolle. Die Positivkontrolle zeigt, inwieweit die T Zellen einer Person grundsätzlich zur IFN-gamma Produktion in der Lage sind und ist notwendig um die Auswertbarkeit des Testergebnisses sicherzustellen. Nachdem die Proben bei 37 Grad Celsius mindestens 16 Stunden inkubiert wurden, erfolgte eine 15-minütige Zentrifugation. Anschließend wurden die Proben einem ELISA-Verfahren unterzogen. Hierbei wird das Konzept der Antigen-Antikörperbindung mit nachfolgender colometrischen Quantifizierung genutzt [62]. Anschließend werden die Proben mithilfe der Herstellersoftware ausgewertet.

Zusammenfassend wird bei dem ELISA basierten Verfahren die IFN-gamma-Produktion gemessen, welche durch die in-vitro Stimulation von T-Lymphozyten durch die Tuberkulose Antigene ESAT 6, CFP-10 sowie die weiteren Proteine hervorgerufen wird. Es können also nur solche T-Lymphozyten Antigene bilden, welche zuvor schon einmal Kontakt zu den entsprechenden Antigenen hatten und dadurch sensibilisiert wurden. Da in bestimmten Fällen die Fähigkeit der T-Lymphozyten zur ausreichenden Produktion von IFN-gamma gestört sein kann, zum Beispiel im Falle einer vorliegenden Immunsuppression, wird der Test um die Mitogen-Kontrolle ergänzt, welche bei regelrechtem Immunstatus eine IFN-gamma Ausschüttung hervorruft. Als positiv wurde der Test gewertet, wenn der IFN-gamma Wert in mindestens einem der beiden Antigenröhrchen $\geq 0,35$ IU/ml betrug. Bei einem Wert unter 0,35 IU/ml und einem Mitogenwert von $\geq 0,5$ IU/ml wurde das Ergebnis als negativ gewertet. Bei Versagen der Negativkontrolle (Negativkontrolle $> 8,0$ IU/ml) oder einem Versagen der Positivkontrolle (Mitogen – Negativkontrolle $< 0,5$ IU/ml) ist der Test gemäß den Angaben des Herstellers nicht auswertbar und das Ergebnis wird als unbestimmt definiert. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Tuberkuloseinfektion kann in diesen Fällen nicht ermittelt werden [2].

In der vorliegenden Studie wurden Arbeitnehmer aus nicht medizinischen Branchen mithilfe des QFT-PLUS auf das Vorliegen einer LTBI untersucht. Der Test stellt eine Weiterentwicklung des QFT-GIT dar. Er unterscheidet sich von seinem Vorgänger darin, dass der Test um ein zusätzliches Röhrchen erweitert wurde, das zu der bestehenden CD4 auch eine CD8 Antwort hervorrufen soll [45].

Anregung für die Weiterentwicklung des Tests gaben Studien, die gezeigt haben, dass auch die CD8 Antwort eine Rolle bei der zytotoxischen Immunabwehr gegenüber *M. tuberculosis* spielt [18, 20, 51].

Bei beiden Testverfahren wird die zellvermittelte Immunreaktion gemessen, die von Mykobakterienproteinen hervorgerufen wird. Der QFT-GIT enthält ein Antigenröhrchen, nämlich TB 1. Dieses beinhaltet die Proteine ESAT 6 und CFP 10. Bei Probanden, die mit *M. tuberculosis* infiziert sind, liegen Lymphozyten im Blut vor, die die mykobakteriellen Antigene erkennen und somit eine Immunantwort hervorrufen. Der QFT-PLUS plus enthält neben TB 1 noch ein weiteres Antigenröhrchen, welches TB 2 genannt wird. Neben den in TB 1 enthaltenen Peptiden wurden hier weitere Peptide ergänzt, welche neben einer CD4 Zellantwort auch eine CD8 Zellantwort hervorrufen sollen [2].

Studien haben eine ähnliche Genauigkeit der beiden Tests gefunden [67, 69]. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde in der vorliegenden Analyse jedoch nur mit dem in beiden Gruppen vorhandenen TB1 Wert verglichen, da dieser in beiden Studienkollektiven vorhanden war. Wenngleich im TB Gold in tube test noch Peptide des Proteins TB7.7. enthalten sind, ergibt sich bei Wahl des TB 1 Röhrchens die beste Vergleichbarkeit.

3.4 Umgang mit positiv getesteten Probanden

Alle Probanden konnten eigenständig entscheiden, ob sie über ihr Testergebnis informiert werden möchten. Die Rückmeldung der Testergebnisse erfolgte auf dem Postweg. Probanden mit einem positiven Testergebnis wurden zu einem Beratungstermin beim zuständigen betriebsärztlichen Dienst des Unternehmens geladen. Im Zuge des Beratungsgesprächs wurden die Probanden ärztlicherseits darüber informiert, dass bei ihnen mithilfe des QFT-PLUS eine LTBI detektiert wurde. Es folgte eine Aufklärung entsprechend des individuellen Risikoprofils bezüglich möglicher weiterer diagnostischer Maßnahmen. Außerdem wurden weitere diagnostische Maßnahmen anhand des individuellen Risikoprofils des Probanden diskutiert und die Probanden an einen Lungenspezialarzt weitervermittelt.

3.5 Statistische Analyse

Eine statistische Beratung wurde bei Dr. rer. biol. hum. J.F Kersten im Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei Pflegeberufen (CVcare) des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf in Anspruch genommen.

Für die statistischen Analysen wurde SPSS der Firma International Business Machines Corporation (IBM) in der Version 24, sowie R der Version 4.0.1 verwendet. Die deskriptiven Analysen wurden mit Fallzahlen und relativen Häufigkeiten beschreiben und in Tabellenform aufgezeigt. Kontinuierliche Größen wurden mit Hilfe von Mittelwerten ausgewertet. Für binäre Zielgrößen wurden binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die Ermittlung des Propensity Scores (PS) wurde mit einem binär logistischen Regressionsmodell mit Korrektur nach Firth [33] durchgeführt. Außerdem wurde die Propensity Score Matching Methode angewendet, um Gruppenunterschiede zu untersuchen.

3.6 Ethikvotum

Für die vorliegende Studie wurde eine berufsrechtliche Beratung bei der Ethikkommission Hamburg eingeholt (Reg. No. PV5713). Alle Probanden haben vor ihrer Teilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

4 Ergebnisteil

4.1 Deskriptive Statistik für die Studienpopulation „Beschäftigte in nicht medizinischen Branchen“

Die Studienpopulation umfasste 114 Teilnehmer mit einem Beschäftigungsverhältnis in einem nicht-medizinischen Beruf im Großraum Hamburg.

80 Probanden (69,6 %) arbeiteten im pädagogischen Bereich als Erzieher, beziehungsweise als sozialpädagogische Assistenten. Ein kleinerer Teil von 9 Teilnehmern (7,8 %) ging einer Bürotätigkeit, zum Beispiel als Software Entwickler, nach. Mit einem Anteil von 7,8 % befanden sich 9 der 114 Probanden noch in der Ausbildung. Acht (7,0 %) arbeiteten an einem Arbeitsplatz in einem Chemieunternehmen. Außerdem nahmen Mitarbeiter des Friseurgewerbes und Logopäden jeweils mit einem Anteil von 0,9 % teil, wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist.

An der Studie nahmen 90 (78,9 %) Frauen und 24 (21,1 %) Männer teil. Der Großteil der Teilnehmer war weiblich und im pädagogischen Bereich beschäftigt. Mit einer Range zwischen 18 und 61 Jahren lag das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer in der vorliegenden Studie bei 35,9 Jahren.

Im vorliegenden Studienkollektiv wurde ein Zehntel (10,5 %) im Ausland geboren, dies umfasst sowohl das europäische als auch das nicht-europäische Ausland. Auch Länder mit einer Inzidenz von > 40/100.000 Einwohner pro Jahr, wie beispielsweise dem Kongo, waren vertreten. Abbildung 5 zeigt in einem Balkendiagramm die Anzahl sowie das Geburtsland der im Ausland geborenen Teilnehmer.

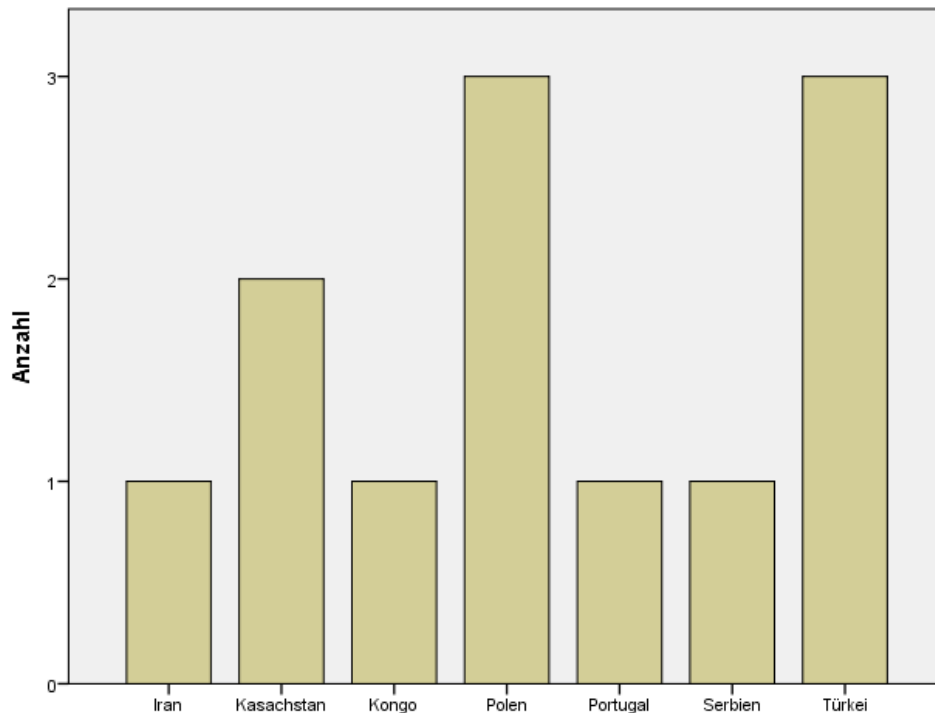


Abbildung 5. Balkendiagramm der Geburtsländer der im Ausland geborenen Studienteilnehmer der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigten. Auf der X-Achse sind die Geburtsländer abgetragen, die Y-Achse zeigt die Häufigkeiten an

Aus den Angaben im Fragebogen ging außerdem hervor, dass fünf Teilnehmer (4,5 %) einer ehrenamtlichen, beziehungsweise nebenberuflichen Beschäftigung im Gesundheitswesen nachgingen. Weiterhin berichteten fünf Studienteilnehmer über die Diagnose einer Tuberkulose bei Familienangehörigen, bzw. engen Freunden in der Vergangenheit. Bei einem negativ getesteten Probanden wurde die Diagnose einer Tuberkulose in der Vergangenheit gestellt.

Zur weiteren Evaluierung eines möglichen erhöhten Expositionsrisikos wurden die Studienteilnehmer nach Auslandsreisen befragt. Dabei gaben 17 Probanden (15,3 %) an, bereits mindestens eines der folgenden Länder bereist zu haben: Indien, Südafrika, China, Indonesien und Nigeria.

Insgesamt wurden 4 Teilnehmer mit Hilfe des QFT PLUS positiv getestet, was einer Prävalenz, definiert als relative Häufigkeit der latenten Tuberkuloseinfektion in der vorliegenden Studienpopulation zum Erhebungszeitpunkt, von 3,5 % entspricht. Tabelle 1 zeigt die quantitativen Ergebnisse des QFT PLUS für die vier positiv getesteten Teilnehmer. Daraus geht hervor, dass alle vier Probanden auch unter isolierter Betrachtung des TB 1 Röhrchens, welches mit dem QFT GIT Test vergleichbar ist, einen Wert über 0,35 U/l aufzeigen, womit der Test als positiv zu werten ist.

Tabelle 1. Quantitative Ergebnisse der vier positiv getesteten Probanden

	Tests zur Ableitung des Testergebnisses (Kriterium des jeweiligen Tests)		
	Tb-Antigen-Stim. 1 (positiv: >0,35 IU/ml)	Tb-Antigen-Stim. 2 (positiv: >0,35 IU/ml)	Mitogen-Stim. (auswertbar: >0,5 IU/ml)
Positiver Proband 1	0,55 IU/ml	0,49 IU/ml	>10 IU/ml
Positiver Proband 2	1,59 IU/ml	1,81 IU/ml	>10 IU/ml
Positiver Proband 3	3,47 IU/ml	3,95 IU/ml	>10 IU/ml
Positiver Proband 4	0,48 IU/ml	0,71 IU/ml	5,04 IU/ml

In der ersten Spalte sind die Ergebnisse des TB 1 Röhrchens aufgetragen. Spalte 2 zeigt die Ergebnisse des TB 2 Röhrchens. In der letzten Spalte ist die Mitogenstimulation quantitativ erfasst. Aus der Tabelle geht hervor, dass alle Probanden sowohl mit dem TB 1 Röhrchen als auch mit dem TB 2 Röhrchen positiv getestet wurden und außerdem eine regelrechte Mitogenstimulation aufweisen.

Tabelle 2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Antworten aus dem Fragebogen in der vorliegenden Studienpopulation, getrennt nach einem negativen bzw. positiven Testergebnis mittels QFT PLUS.

Tabelle 2. Übersicht der epidemiologischen Daten der Studienpopulation „Beschäftigte in nicht-medizinischen Branchen“

	N (%) *	IGRA Test negativ	IGRA Test positiv
Alter (fehlend 4)			
<30	40 (36,4 %)	40	0
30-50	55 (50,0 %)	51	4
>50	15 (13,6 %)	15	0
Geschlecht (fehlend 0)			
Weiblich	90 (78,9 %)	86	4
Männlich	24 (21,1 %)	24	0
Geburtsland (fehlend 6)			
Deutschland	96 (88,9 %)	95	1
Ausland	12 (11,1 %)	9	3
Höchster Schulabschluss (fehlend 4)			

Hauptschule	8 (7,1 %)	8	0
Realschule	56 (50,0 %)	54	2
Abitur	46 (42,9 %)	46	2
Nebenberuflich im Gesundheitswesen (fehlende 3)			
Ja	5 (4,5 %)	5	0
Nein	106 (95,5 %)	102	4
Autoimmunerkrankung (fehlend 7)			
Ja	7 (6,5 %)	6	1
Nein	100 (93,5 %)	97	3
Immunsupprimierende Medikamenteneinnahme (fehlend 4)			
Ja	1 (0,9 %)	1	0
Nein	109 (99,1 %)	105	4
TB Diagnose in der Vergangenheit (fehlend 4)			
Ja	0 (0,0 %)	0	0
Nein	110 (100 %)	106	4
TB in der Umgebung (fehlend 3)			
Ja	5 (4,3 %)	4	1
Nein	106 (92,2 %)	103	3
Teilnahme an Umgebungsuntersuchung (fehlend 3)			
Ja	7 (15,3 %)	5	2
Nein	104 (93,7 %)	102	2
Reise in ein Hochinzidenzland (fehlend 3)			
Ja	17 (15,3 %)	17	0
Nein	94 (84,7 %)	90	4
Beruf (fehlend 2)			

Erzieher	80 (71,4 %)	77	3
Hauswirtschaftler	4 (3,6 %)	4	0
Bürotätigkeit	9 (8,0 %)	9	0
Friseur	1 (0,9 %)	1	0
Ausbildung	9 (8,0 %)	8	1
Logopäde	1 (0,9 %)	1	0
Mitarbeiter Chemieunternehmen	8 (7,1 %)	8	0

*= Die Angaben beziehen sich auf die gültigen Prozentwerte, fehlende Werte in Form von „missing data“ werden bei den Anteilswerten nicht berücksichtigt.

In der ersten Spalte sind die absoluten und relativen Häufigkeiten aufgetragen, wobei sich die relativen Häufigkeiten nur auf die gültigen Prozentwerte beziehen. Nebenstehend lassen sich jeweils die Anzahl der negativen (QFT -) sowie positiven (QFT +) Testergebnisse ablesen.

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, dass alle positiv getesteten Studienteilnehmer der Altersgruppe der 30- bis 50-jährigen zuzuordnen sind. Drei der vier positiv Getesteten gaben einen Geburtsort außerhalb Deutschlands an (Serbien, Kongo, Kasachstan). Keiner der positiv getesteten Probanden ging nebenberuflich, beziehungsweise ehrenamtlich einer Tätigkeit im Gesundheitswesen nach. Einer der vier positiv getesteten Teilnehmer litt unter einer Erkrankung des Immunsystems. Ebenfalls gab ein Proband mit einem positiven IGRA Testergebnis an, dass bei engen Freunden beziehungsweise einem Familienmitglied die Diagnose einer Tuberkulose bereits in der Vergangenheit gestellt wurde. 50 Prozent der positiv getesteten Probanden gaben an, bereits an einer Umgebungsuntersuchung durch das Gesundheitsamt teilgenommen zu haben. Drei der vier positiv Getesteten waren im erzieherisch pädagogischen Berufsfeld tätig. Der vierte Teilnehmer mit positiven QFT PLUS befand sich zum Zeitpunkt der Erhebung in einer Ausbildung, ebenfalls in einem pädagogischen Tätigkeitsbereich.

4.1.1 Logistisches Regressionsmodell für die Studienpopulation „Beschäftigte in nicht medizinischen Branchen“

Mithilfe eines logistischen Regressionsmodells wurde die Wahrscheinlichkeit eines positiven QFT PLUS für eine LTBI in Abhängigkeit der mithilfe des Frageborgens erhobenen Risikofaktoren untersucht. Da die abhängige Variable: „IGRA Testergebnis“ nur zwei Ausprägungen annehmen kann, nämlich Testergebnis positiv oder negativ, wurde ein univariates logistisches Regressionsmodell gewählt. **Tabelle 3** zeigt das Ergebnis des entsprechenden Modells für die folgenden fünf ausgewählten Variablen:

- Geschlecht

- Alter
- Geburtsland (Deutschland vs. Ausland)
- stattgehabte Teilnahme an einer Umgebungsuntersuchung durch das Gesundheitsamt
- Tuberkuloseinfektion bei engen Freunden oder Familienmitgliedern,

In vorherigen Studien zur Risikobewertung der LTBI bei Beschäftigten des Gesundheitswesens wurden diese Variablen ebenfalls erhoben [40, 80].

Tabelle 3. Ergebnis des univariaten logistischen Regressionsmodells für die Studienpopulation „Beschäftigte in nicht-medizinischen Branchen“

	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	p Wert
Geschlecht	-	-	-
Alter je 10 Jahre	1,1	0,4 – 2,4	0,837
Geburtsland (Ausland)	31,7	3,0 – 336,8	0,004
Umgebungsuntersuchung (ja)	20,4	2,4 – 176,1	0,006
Tuberkulosefall in der Familie (ja)	8,6	0,7 – 101,9	0,089

Die Zeile mit der Geschlechtsvariable ist nicht ausgefüllt. Da kein männlicher Studienteilnehmer positiv getestet wurde, ist die Variable in diesem Modell nicht sinnvoll beurteilbar.

Aus der Tabelle geht hervor, dass ein Geburtsort im Ausland zu einer gut 30-fach erhöhten Chance für eine LTBI führt (95%-Konfidenzintervall: [3; 336,8]). Die stattgehabte Teilnahme an einer Umgebungsuntersuchung führt zu einer etwa 20-fach erhöhten Chance (95%-Konfidenzintervall: [2,4; 176,1]) für ein positives Testergebnis.

4.2 Deskriptive Statistik für die Studienpopulation „Beschäftigte im Gesundheitswesen“

Vergleichend wurden Daten aus dem Netzwerk Betriebsärzte herangezogen. Hier wurde in einer großen Datenerhebung die Häufigkeit der LTBI bei Berufstätigen im Gesundheitsdienst erfasst. In dem hier verwendeten Datensatz [40] wurden die Testergebnisse von 4882 Studienteilnehmern (77,1 % weiblich, 22,9 % männlich) herangezogen. **Tabelle 4** gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der zum Datensatz zugehörigen Probanden, nach negativem und positivem Testergebnis mittels QFT GIT getrennt.

Tabelle 4. Übersicht der epidemiologischen Daten der Studienpopulation „Beschäftigte im Gesundheitsdienst“

	N (%) *	IGRA Test negativ	IGRA Test positiv
Alter (fehlend 66)	4816 (100 %)	4460	356
<30	1437 (29,8 %)	1359	78
30-50	2425 (50,4 %)	2270	155
>50	954 (19,8 %)	831	123
Geschlecht (fehlend 5)			
Männlich	1117 (22,9 %)	1027	90
Weiblich	3760 (77,1 %)	3484	276
Geburtsland (fehlend 578)			
Deutschland	3570 (82,9 %)	3337	233
Ausland	734 (17,1 %)	629	105
Tuberkulose in der Umgebung (Vorbelastung) (fehlend 0)			
Ja	356 (7,3 %)	307	49
Nein	4526 (92,7 %)	4209	317

*= Die Angaben beziehen sich auf die gültigen Prozentwerte, fehlende Werte in Form von „missing data“ werden bei den Anteilswerten nicht berücksichtigt.

Insgesamt wurden 366 Probanden positiv getestet. Aus der Tabelle geht hervor, dass sich die positiv getesteten Mitarbeiter zu 43,5% in der Altersklasse der 30- bis 50-jährigen befanden. Weiterhin wurden 90 männliche und 276 weibliche Studienteilnehmerinnen positiv getestet. 7,3 % der Teilnehmer gaben an, schon einmal an einer Umgebungsuntersuchung durch das Gesundheitsamt teilgenommen zu haben. 13,8 % davon hatten ein positives Testergebnis.

4.2.1 Binär logistisches Regressionsmodell für die Studienpopulation „Beschäftigte im Gesundheitswesen“

Auch hier wurde mithilfe eines binär logistischen Regressionsmodells der Einfluss der epidemiologischen Kennzahlen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer LTBI untersucht. **Tabelle 5** zeigt das binär logistische Regressionsmodell für die Risikofaktoren, die anschließend mit der PS-Matching Methode mit der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst tätigen Studienpopulation verglichen wurde.

Als signifikante Einflussfaktoren zeigten sich hier ein steigendes Lebensalter ($p < 0,001$) sowie eine positive „Vorbelastung“ ($p < 0,001$), definiert als eine diagnostizierte Tuberkuloseinfektion bei Verwandten, und/oder einer vorausgegangenen Teilnahme an einer Umgebungsuntersuchung nach Paragraph 26 Abs. 1 und 16 Abs. 2 des IfSG. Das Vorhandensein eines Migrationshintergrunds erwies sich ebenfalls mit einem p-Wert von $< 0,001$ als signifikanter Risikofaktor.

Tabelle 5. Binär logistisches Regressionsmodell für die Studienpopulation: „Beschäftigte im Gesundheitswesen“

	Odds Ratio	95 % Konfidenzintervall	P Wert
Geschlecht	1,2	1,0 – 1,6	0,094
Alter	1,3	1,2 – 1,4	$< 0,001$
Geburtsland (Ausland)	2,3	1,8 – 3,0	$< 0,001$
Vorbelastung (ja)*	1,8	1,3 – 2,5	$< 0,001$

*als Vorbelastung wurde eine diagnostizierte Tuberkuloseinfektion bei Verwandten sowie eine vorausgegangene Teilnahme an einer Umgebungsuntersuchung definiert.

4.3 Propensity Score

Um konsistente Aussagen über die Wahrscheinlichkeit einer LTBI in Abhängigkeit des Arbeitsplatzes treffen zu können sowie im Falle eines positiven IGRA Testergebnisses die Höhe der Testwerte vergleichen zu können, wurde das Verfahren des PS Matchings genutzt. Im Fokus standen die Fragen: „Erhöht eine Beschäftigung in einem medizinischen Berufsfeld die Wahrscheinlichkeit für eine LTBI?“ sowie „Gibt es Unterschiede bezüglich der quantitativen Interferon-gamma Ausschüttung zwischen den Arbeitnehmern der Berufsfelder im Gesundheitsdienst vs. nicht im Gesundheitsdienst beschäftigt?“

Mithilfe der PS-Analyse lassen sich Aussagen über Gruppenunterschiede in nichtrandomisierten Studien, wie hier vorliegend, treffen. Im ersten Schritt wurde auch hier ein logistisches Regressionsmodell aus den beiden zu vergleichenden Datensätzen erstellt. Dabei galt als abhängige Variable die Gruppenzugehörigkeit „Mitarbeiter im Gesundheitsdienst (BiG)“ vs. „nicht im Gesundheitsdienst tätig (nicht-BiG)“. Bei der Auswahl der unabhängigen Variablen beschränkte ich mich auf wesentliche Risikofaktoren für eine latente Tuberkuloseinfektion, die in beiden Datensätzen vorlagen. Es flossen die folgenden unabhängigen Variablen ein:

- Alter
- Geschlecht
- Geburtsland (im Ausland geboren vs. in Deutschland geboren)
- Kontakt zu Tuberkuloseinfizierten

Abbildung 6 zeigt exemplarisch die Verteilung der zur PS Analyse verwendeten Probanden. Die Punkte der „nicht-BiG, gematcht“ stellen jeweils des Propensity Score eines Probanden der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst beschäftigten Arbeitnehmer dar. Die BiG gematchte Punktwolke stellen die

entsprechend der oben genannten Risikofaktoren zusammengeführten Probanden aus dem Gesundheitsdienst dar, die hinsichtlich des Propensity Scores möglichst ähnliche Werte aufwiesen.

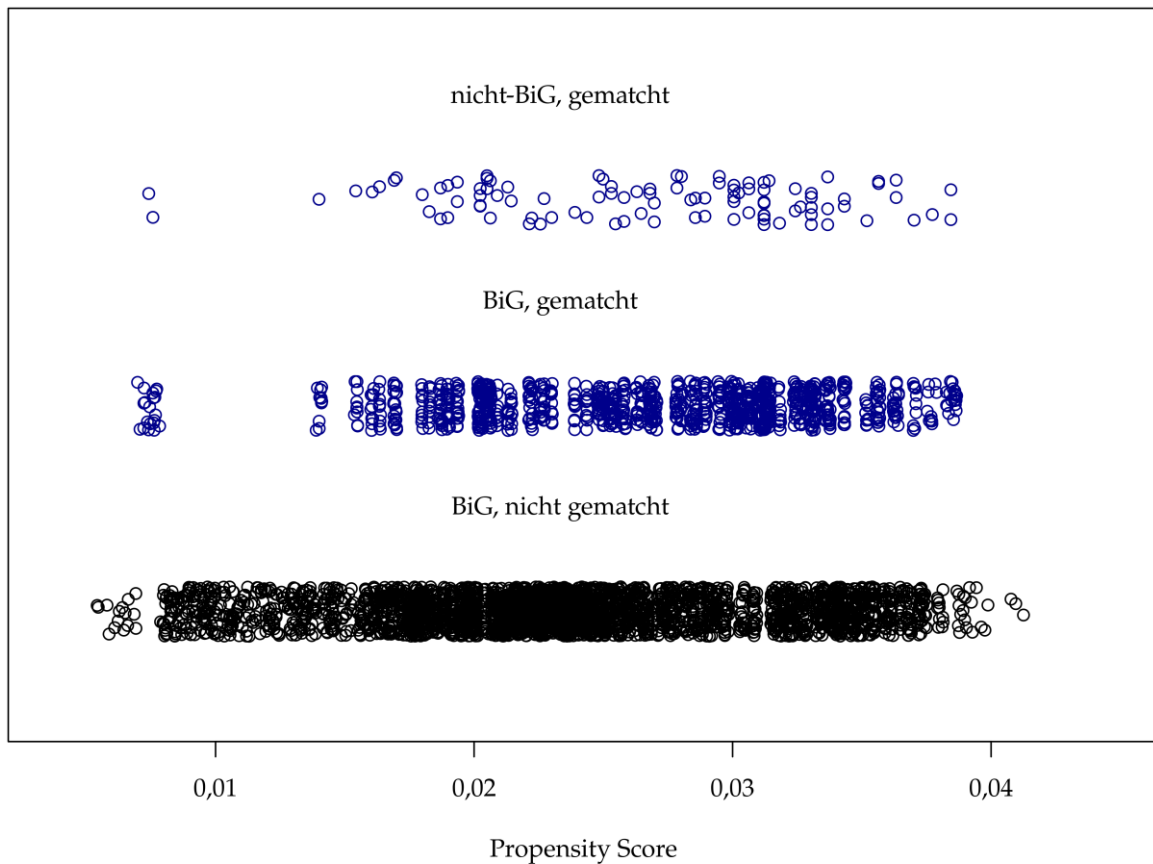


Abbildung 6. Verteilung des Propensity Scores in den drei besetzten Gruppen

Aus der Abbildung 6 geht hervor, dass jedem Probanden aus der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigten jeweils zehn Probanden mit einer Anstellung im Gesundheitsdienst zugeordnet werden konnte. Die schwarze Punktwolke der „BiG nicht gematcht“ repräsentieren Daten d. h. Propensity Scores von Studienteilnehmern aus dem Gesundheitsdienst, die nicht zur weiteren Analyse verwendet wurden.

Im zweiten Schritt wurde die Methode des PS-Matching angewendet. Mit Hilfe des PS-Matching wurden in einem 1:10 Matching jedem Probanden aus der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigten jeweils zehn Probanden aus dem Kollektiv der Mitarbeiter, die im Gesundheitsdienst tätig waren, mit gleicher Ausprägung der epidemiologischen Merkmale zugeordnet.

Nachfolgend sind die zu vergleichenden Variablen vor dem PS-Matching in **Tabelle 6** und nach dem PS-Matching in **Tabelle 7** dargestellt [40]. Aufgrund von fehlenden Angaben im Fragebogen, konnten nur 103 der 114 Probanden der Gruppe der nicht BiG sinnvoll gematcht werden.

Tabelle 6. Zu vergleichende Variablen vor dem PS-Matching [40]

	nicht-BiG (n = 103)	BiG (n = 4882)	p-Wert
Alter (Mittelwert) in Jahren	35,7 (10,8)	38,6 (11,9)	0,013
Geschlecht (männlich)	23 (22,3 %)	1117 (22,9 %)	1,000
Geburtsland (Ausland)	11 (10,7 %)	734 (17,1 %)	0,264
Vorbelastung (TB history)	4 (3,9 %)	333 (6,8 %)	0,320
Positiver IGRA Test	4 (3,9 %)	376 (7,7 %)	0,188

Tabelle 7. Zu vergleichende Variablen nach dem PS-Matching [40]

	nicht-BiG (n = 103)	BiG (n = 1030)	p-Wert
Alter (Mittelwert) in Jahren	35,7 (10,8)	35,1 (10,6)	0,583
Geschlecht (männlich)	23 (22,3%)	223 (21,7%)	0,900
Geburtsland (Ausland)	11 (10,7%)	130 (12,6%)	0,641
Vorbelastung (TB history)	4 (3,9%)	44 (4,3%)	1,000
Positiver IGRA Test	4 (3,9%)	74 (7,2%)	0,304

17,1% der beschäftigten im Gesundheitsdienst gaben an, im Ausland geboren zu sein. Bei der Vergleichsgruppe waren es lediglich 10,7 % (siehe Tabelle 6) und auch in Bezug auf das Alter der Probanden in der Gesamtstichprobe der Beschäftigten im Gesundheitsdienst gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, sodass die Gruppen initial nicht fair vergleichbar erschienen. Durch das PS-Matching ergaben sich durchweg ausgeglichene Verhältnisse hinsichtlich der berücksichtigten Variablen [40]. Nach dem Matching gab es also keine Hinweise mehr auf strukturelle Gruppenunterschiede im Hinblick auf die verwendeten unabhängigen Variablen zwischen den beiden Teilpopulationen.

In der folgenden Analyse wurden Probanden, welche in einem Hochrisikoland geboren wurden, nicht berücksichtigt. Als Hochrisikoland habe ich ein Geburtsland mit einer Inzidenz von mehr als 40 Tuberkulosefällen auf 100.000 Einwohner pro Jahr definiert. Dies war bei 3/103 Personen der Fall. Demgegenüber waren aus der Gruppe der Beschäftigten im Gesundheitswesen nur 6,7 % (325/4882) in einem Hochrisikoland geboren. Es handelt sich hierbei um einen zufälligen, aber deutlichen Unterschied

zwischen den Gruppen, der jedoch in der Analyse ein deutlich extremeres Bild des Einflussfaktors „im Ausland geboren“ liefert und daher nachfolgend nicht betrachtet wird [40].

Von den 8 % der im Ausland geborenen, nicht im Gesundheitsdienst beschäftigten Probanden, wurden 2 positiv getestet, was einen Anteil von 25,0 % (2/8) macht. Betrachtet man die Subgruppe der in einem Hochrisikoland geborenen Probanden, lag der Anteil eines positiven Testergebnisses bei 67 % (2/3). Es wurden daher Probanden aus Hochinzidenzländern ausgeschlossen und erneut ein Propensity matching im Verhältnis 1:10 durchgeführt. **Tabelle 8** zeigt die beiden Gruppen mit den zu vergleichenden Variablen unter Ausschluss von Probanden aus Hochinzidenzländern.

Tabelle 8. Zu vergleichende Variablen nach dem PS-Matching unter Ausschluss von Probanden aus Hochinzidenzländern [40]

	n-BIG (n = 100)	BIG (n = 1000)	p-Wert
Alter (Mittelwert) in Jahren	35,6 (10,9)	35 (11,1)	0,620
Geschlecht (männlich)	22 (22 %)	227 (22,7 %)	1,000
Geburtsland (Ausland)	8 (8 %)	93 (9,3 %)	0,856
Vorbelastung (TB history)	3 (3 %)	35 (3,5 %)	1,000
Positiver IGRA Test*	2 (2 %)	72 (7,2 %)	0,056

*basierend auf einem positiven QFT PLUS bei den nicht im Gesundheitsdienst arbeitenden Probanden, beziehungsweise einem positiven Ergebnis mittels QFT GIT bei den im Gesundheitsdienst tätigen Probanden.

Anschließend wurden die quantitativen Werte der IFN-gamma Sekretion verglichen. Da zwei verschiedene Testkits verwendet wurden, wurde für diese Analyse nur das in beiden Tests vorhandenen TB 1 Röhrchen gewählt.

Es wurde die quantitative Menge der IFN-gamma Sekretion der beiden gematchten Gruppen verglichen. Es zeigte sich, dass der Median der IFN-gamma Sekretion bei Bediensteten im medizinischen Bereich höher war als bei Teilnehmern, die in einem nicht-medizinischen Berufsfeld tätig waren [40]. Der Boxplot in Abbildung 7 verdeutlicht dies.

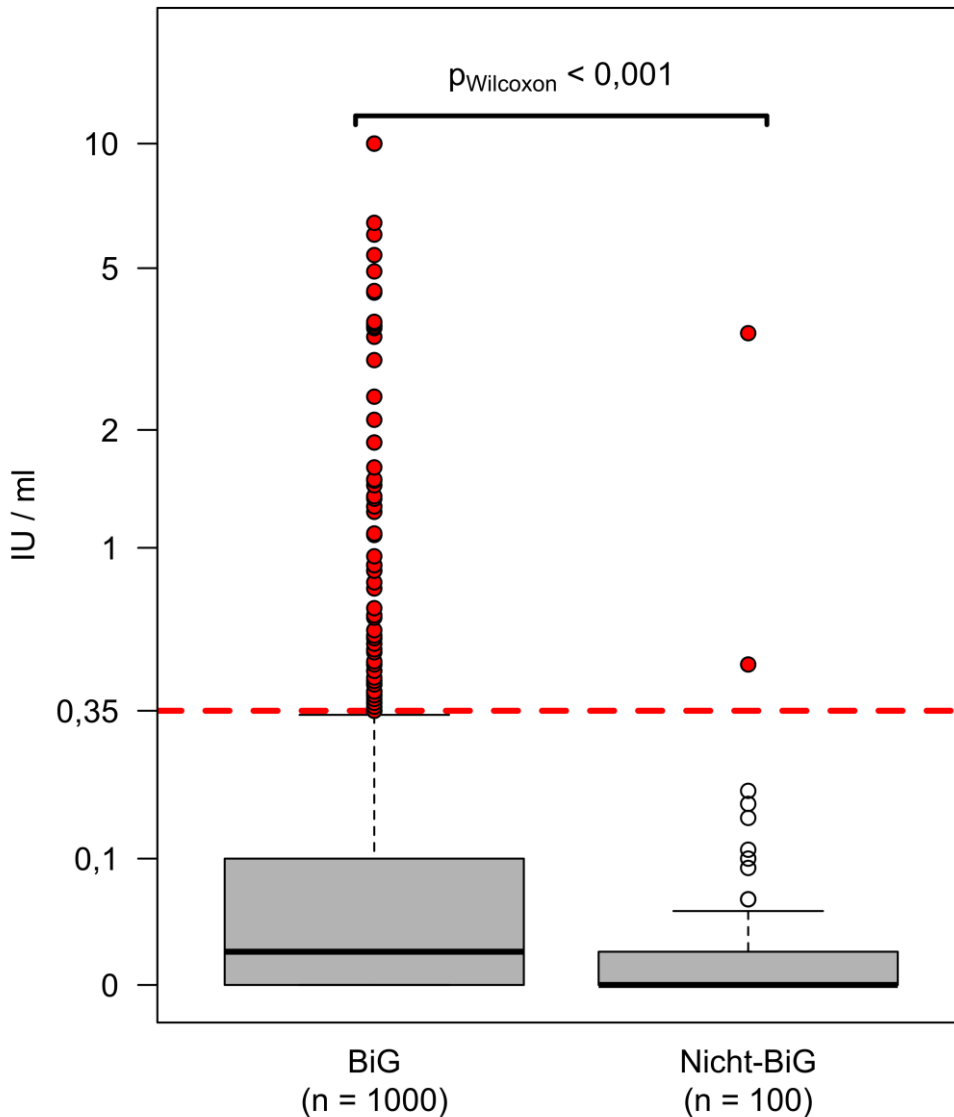


Abbildung 7. vergleichende Boxplots der beiden Studienpopulationen (BiG und nicht-BiG)

Abgebildet sind die zu vergleichenden Boxplots der beiden Gruppen in Bezug auf die quantitative IFN-gamma Sekretion im Röhrchen TB 1 mittels QFT GIT bei der Gruppe der BiG beziehungsweise mit dem TB 1 Röhrchen mittels QFT PLUS bei der Gruppe der Nicht-BiG [40]. Auf der Ordinate ist die Höhe des IGRA Wertes, gemessen in IU/ml, abzulesen.

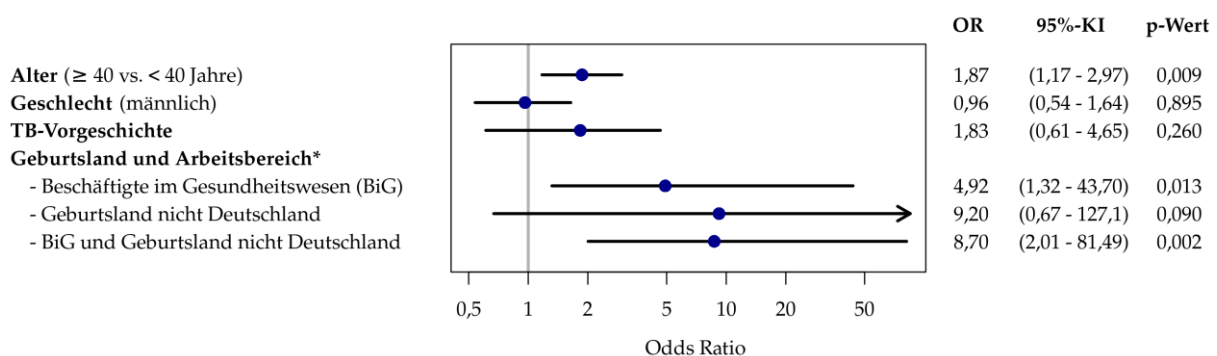
Beim Vergleich der erhobenen IGRA-Werte fällt auf, dass die Beschäftigten im Gesundheitswesen tendenziell deutlich höhere Werte aufweisen als die Vergleichsgruppe der nicht im Gesundheitswesen Beschäftigten. Ab einem Wert von 0,35 IU/ml wird der IGRA-Test als positiv gewertet. In der Abbildung wird dies durch die gestrichelte rote Line dargestellt.

Bei der Betrachtung der Verteilung der zu Abbildung 6 gehörenden Testergebnisse zeigte sich bei 7,2 % (72/1000) der Gruppe der im Gesundheitsdienst Beschäftigten und bei 2,0 % (2/100) der Gruppe der nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigten ein positives IGRA-Testergebnis. Dies entspricht in der univariaten Betrachtung einem Odds Ratio (OR) von 3,86; 95%-KI: [0,99; 32,5]; $p = 0,056$ für die

Erhöhung der Chance auf ein positives Testergebnis in der Gruppe der im Gesundheitsdienst Beschäftigten [40].

Neben dem Vergleich bezüglich der quantitativen Werte der Interferon-gamma Sekretion wurden die Risikofaktoren für das Auftreten eines positiven Testergebnisses untersucht. Der Forest Plot in Abbildung 8 verbildlicht noch einmal die in der vorliegenden Studie untersuchten Risikofaktoren. Als abhängige Variable galt hier ein positives Testergebnis mittels IGRA. Als unabhängige Variablen wurden das Alter, das Geschlecht, das Vorhandensein einer „Vorbelastung“ sowie den möglichen Kombinationen aus dem Geburtsland und der beruflichen Beschäftigung im Gesundheitswesen.

Ein Odds Ratio von 1 bedeutet, dass das Risiko für beide Merkmalsausprägung gleich ist. Bei einem Odds Ratio größer als 1 ist die Wahrscheinlichkeit für eine LTBI größer als in der jeweiligen Referenzgruppe. Die jeweilige Ausprägung der Variable stellt also einen Risikofaktor dar. Bei einem Odds Ratio unter 1 ist die Wahrscheinlichkeit für eine LTBI geringer, es handelt sich demnach um einen protektiven Faktor.



* Referenz: Geburtsland Deutschland und nicht beschäftigt im Gesundheitswesen

Abbildung 8. Forest Plot der Einflussfaktoren: Alter, Geschlecht, TB-Vorgeschichte sowie die möglichen Kombinationen des Geburtslandes und des Arbeitsbereiches [40]

Rechts neben dem Forest Plot sind die jeweiligen Odds Ratios, die 95 % -Konfidenzintervalle sowie die p-Werte der einzelnen Variablen aufgelistet

Die multivariate Betrachtung unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Altersklassen, Geschlecht, historischer Vorbelastung, Geburtsland (Deutschland vs. nicht Deutschland) und der Beschäftigung im Gesundheitswesen lieferte ein genaueres Bild. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Alterseffekt ($p = 0,009$). Das Risiko für eine LTBI steigt über die Altersklassen hinweg an. Ein Geschlechtereffekt ließ sich nicht nachweisen ($p = 0,89$). Für Probanden, auf die der Risikofaktor der „TB-Vorgeschichte“ zutrifft, ließ sich annähernd eine Verdoppelung der Chance für eine LTBI zeigen, obgleich dies nicht statistisch nachzuweisen war. Als weitere Effekte zeigten sich das Geburtsland ($OR = 9,2$; 95%-KI: [0,67; 127,1]; $p=0,090$) sowie die Beschäftigung im Gesundheitswesen ($OR = 4,9$; 95%-KI: [1,32; 43,7], $p = 0,013$). Beim Zusammentreffen der beiden letztgenannten Prädiktoren wirken diese jedoch nicht

multiplikativ, sondern ergeben bei ihrem Zusammenspiel ein OR von 8,7; 95%-KI: [2,0; 81,5]; $p=0,002$ [40].

4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die vorliegende Studie verfolgte das Ziel die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Wie hoch ist die Prävalenz einer LTBI bei Beschäftigten in nicht-medizinischen Berufen?
2. Wie hoch ist der Anteil der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens im Vergleich zu anderen Berufsgruppen?
3. Bestehen signifikante Unterschiede bezüglich der Höhe der quantitativen Interferon- gamma Ausschüttung zwischen Probanden, die im Gesundheitsdienst tätig sind und Probanden, die in anderen Branchen arbeiten?

Im direkten Vergleich der Gruppen wurde eine Prävalenz von 2,0 % für eine LTBI bei Beschäftigten in nicht-medizinischen Einrichtungen gefunden. Für Mitarbeiter des Gesundheitswesens zeigte sich eine Prävalenz von 7,2%, welche damit mehr als dreifach so hoch lag.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch die quantitative IFN-gamma Sekretion bei Beschäftigten im Gesundheitswesen höher ausfiel, wobei dieser Effekt statistisch nicht signifikant war.

5 Diskussion

5.1 Prävalenz der LTBI

Die vorliegende Studie untersuchte erstmalig die Prävalenz der LTBI von Arbeitnehmern in Deutschland, die nicht im Gesundheitsdienst beschäftigt waren. Diese lag mit 2,0 % unterhalb der Prävalenzraten, die bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens gefunden wurden (7,2%). In Abhängigkeit des verwendeten Tests sowie der Tuberkuloseinzidenz der Region, in der die Studie durchgeführt wurde, wurden bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens unterschiedliche Prävalenzraten beschrieben [94].

5.1.1 Prävalenz der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens mittels THT

Studien, welche die LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens mittels THT untersuchten, kamen mit Prävalenzraten von bis zu 77,4% zu höheren Ergebnissen als Studien, die eine LTBI mittels IGRA untersuchten [56].

Ein Review konnten zeigen, dass in Niedriginzidenzländern die Prävalenzraten der LTBI signifikant niedriger waren, wenn in den Studien ein IGRA basiertes Testverfahren verwendet wurde [94].

Die höheren Prävalenzraten, die mittels THT detektiert wurden, liegen in den Nachteilen des THT begründet. Durch mehrmaliges Testen kann es durch Boosterungsphänomene zu falsch positiven

Ergebnissen kommen [52]. Boosterungseffekte können bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens durch wiederholte Testung auftreten. Grundlage hierfür ist eine Sensibilisierung von Lymphozyten der mehrmals getesteten Mitarbeiter auf TB-Antigene, welche der Test verwendet. Weiterhin sind ein steigendes Lebensalter sowie eine vorausgegangene BCG-Impfung mit dem Boosterungsphänomen assoziiert [53], [70].

Moucaut et al. zogen daher den Schluss für die klinische Evaluation und die weiteren Konsequenzen, die mit einem positiven Hauttest einhergehen, wie etwa eine präventive Behandlung, einen IGRA basierten Test zusätzlich mit einzubeziehen [56].

5.1.2 Prävalenz der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens mittels IGRA

Studien, die die Prävalenz einer LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes mithilfe von IGRA basierten Testes untersuchten, fanden Prävalenzraten zwischen 1% und 28% [21, 37, 39, 78, 79, 83].

In Kopenhagen wurden 139 Mitarbeiter des Gesundheitswesens mittels QFT-TB auf eine LTBI untersucht [83]. Es fand sich eine sehr niedrige Prävalenz von 1%. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Analyse von Mitarbeitern von drei norwegischen Krankenhäusern, bei denen sowohl Personal aus klinischen Abteilungen als auch aus dem Labor eingeschlossen wurde [57]. Mithilfe des QFT wurden hier 13 der 387 Teilnehmer positiv getestet, was einer Prävalenz von 3,4% entspricht.

In einer großen deutschen Studie wurden 2028 Mitarbeiter im Gesundheitswesen mithilfe des QFT GIT auf eine LTBI untersucht. 54,2% der Teilnehmerinnen arbeiteten in der Pflege und 14% der gesamten Studienpopulation war ärztliches Personal. 5,5% der Teilnehmer befanden sich in ihrer Ausbildungszeit bzw. waren junge Berufstätige. Die Gruppe umfasst sowohl Ärzte und Krankenpflegende als auch Therapeuten [79]. Hier fand sich eine Prävalenz von 9,9%. Demgegenüber lag die Prävalenz der LTBI bei einer kleineren Studie, welche 270 Mitarbeitern an einem auf Lungenerkrankungen spezialisierten Krankenhaus in Deutschland ebenfalls mittels QFTGIT untersuchte, bei lediglich 7,2% [78]. In einer weiteren Studie wurde eine Prävalenz von 8,3% für 3823 Mitarbeiter im Gesundheitsdienst beschrieben, welche mithilfe des QFT GIT getestet wurden [80].

Bukhary et al. [21] untersuchten 520 Mitarbeiter eines Krankenhauses in Saudi-Arabien. 56 Probanden wurden dabei mittels QFT-GIT positiv getestet, was einer Prävalenz von 10,8% entspricht.

In einer englischen Studie untersuchten Henderson und Howard [39] die Prävalenz der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens, welche im Ausland geboren wurden. Sie fanden eine mit 28% vergleichsweise hohe Prävalenz, welche durch die Selektion der Studienpopulation zu erklären ist. Der Geburtsort in einem Land mit hoher TB Inzidenz konnte auch in anderen Studien als Risikofaktor auffindig gemacht werden [37, 79].

5.2 Risikofaktoren für eine LTBI

Seit langer Zeit werden in Studien Mitarbeiter des Gesundheitswesens auf eine LTBI untersucht, wodurch eine Reihe von Risikofaktoren für eine LTBI herauskristallisiert werden konnten.

Bei Studien aus Deutschland [80] zeigte sich bei im Ausland geborenen Mitarbeitern des Gesundheitswesens ein signifikant höheres Risiko (OR 2.39, 95% CI 2.38–2.39) für ein positives IGRA Testergebnis. Morales et al. untersuchten die Prävalenz der latenten Tuberkuloseinfektion bei ausländischen Studenten in Lübeck. Auch sie konnten zeigen, dass ein Geburtsort in einem Land mit einer erhöhten TB Inzidenz das Risiko der Studienteilnehmer für ein positives Testergebnis signifikant erhöhte [35]. In der vorliegenden Studie konnte, bei nicht im Gesundheitsdienst tätigen Arbeitnehmern, das Geburtsland ebenfalls als Risikofaktor auffindig gemacht werden. Es zeigte sich ein 30-fach erhöhtes Risiko für eine LTBI bei im Ausland geborenen Studienteilnehmern.

In einer Querschnittsstudie zur Prävalenz der LTBI in Singapur wurden nicht ausschließlich Mitarbeiter des Gesundheitswesens untersucht. Es wurde eine Prävalenz der LTBI von 12,7 % beschrieben. Auch hier zeigte sich eine höhere Prävalenz bei Migranten. Neben einem geringen Bildungs- und sozioökonomischen Status konnte weiterhin ein steigendes Alter als Risikofaktor für eine LTBI gezeigt werden [92].

Das durchschnittliche Alter der positiv getesteten Studienteilnehmern lag in meiner Studie bei 30-50 Jahren. Auch die vorliegende Studie konnte zeigen, dass das Risiko einer LTBI über die Altersklassen hinweg ansteigt ($p = 0,009$).

In Frankreich wurden Mitarbeiter des Gesundheitsdienstes mittels THT und QFT auf eine LTBI untersucht [56]. Hier zeigte sich kein linearer Trend zwischen einem steigenden Lebensalter und einem positiven Test. In Studien zur Prävalenz der LTBI bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens in Deutschland und Portugal konnte eine Korrelation zwischen dem Alter und einem positiven Test gefunden werden. Ein höheres Alter erhöhte die Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis [79], [86]. In der deutschen Studie von Schablon et al. [79] lag die Prävalenz der LTBI in der Subgruppe der unter 25-jährigen bei 1,6 %. In der Gruppe der über 55-jährigen war die Prävalenz mit 25,0 % höher.

In einem Review [7] konnte gezeigt werden, dass neben einem höheren Lebensalter auch eine Assoziation mit der Dauer der Berufsausübung bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens als Risikofaktor für einen positiven IGRA besteht. Auch Herzmann et al. [41] fanden in ihren Untersuchungen zum Risiko einer latenten sowie aktiven Tuberkuloseinfektion in Deutschland eine Assoziation zwischen einer Beschäftigung im Gesundheitsdienst von mehr als 20 Jahren und einer LTBI.

Berufsbedingt haben Personen, die im Gesundheitswesen arbeiten, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein positives IGRA Testergebnis, wenn sie Kontakt zu einem an Tuberkulose erkrankten Patienten hatten [7], [93]. Insbesondere, wenn sie hustende Patienten betreuten [41].

Nicht berufsbedingt besteht ein höheres Risiko für eine LTBI, wenn es im Haushalt einen Kontakt zu einem an pulmonaler Tuberkulose erkrankten Menschen gab. Vor allem ein sexueller Kontakt zu einem erkrankten Partner erhöht das Risiko für eine LTBI von 30,8 % auf 53,3% [41]. Fournier et al. beschreiben in ihrer Studie sogar, dass es zu höheren Raten einer latenten Tuberkuloseinfektion kommt, wenn der Kontakt zu einem Tuberkulosepatienten im Haushalt stattgefunden hat, als wenn dieser Kontakt beruflich bedingt war [34]. Analog dazu konnte die vorliegende Studie die Teilnahme an einer Umgebungsuntersuchung als einen signifikanten Risikofaktor für einen positiven IGRA aufgezeigt werden.

Als weiterer nicht berufsbezogener signifikanter Risikofaktor für eine LTBI unter Mitarbeitern des Gesundheitsdiensts konnte das männliche Geschlecht ausfindig gemacht werden [7]. In der vorliegenden Studie lag das Geschlechterverhältnis mit 78,9% Frauen ungleich zugunsten des weiblichen Geschlechts verteilt. Hier konnte ein männliches Geschlecht nicht als Risikofaktor identifiziert werden.

Weiterhin konnten Apriani et al. in ihrem Review einen Zusammenhang zwischen dem Bildungsgrad und dem Risiko für eine LTBI aufzeigen [7]. Eine Korrelation zwischen dem höchsten Schulabschluss und einer LTBI konnte in der vorliegenden Erhebung bei Arbeitnehmern aus nicht-medizinischen Branchen nicht gefunden werden.

5.3 Propensity Score

Ebenfalls neu in der vorliegenden Studie war der direkte Vergleich der Berufsgruppen: Mitarbeiter des Gesundheitsdienstes vs. nicht im Gesundheitsdienst tätige Angestellte mithilfe der PS-Matching Methode.

Die Berechnung des PS bietet eine gute Alternative zur Auswertung von nicht randomisierten Studien, bei denen herkömmliche Regressionsanalysen zurzeit die Standardmethode der Datenauswertung darstellen [47]. Goldstandard wissenschaftlicher Arbeiten stellen dennoch randomisierte, kontrollierte Studien dar, bei denen alle bekannten und auch nicht bekannten Probandenmerkmale gleichmäßig und nach dem Zufallsprinzip verteilt werden. Dadurch können kausale Zusammenhänge zwischen verschiedenen Gruppen hergestellt werden. Herkömmliche Regressionsanalysen und auch der PS können dagegen nur die bekannten Patientenmerkmale miteinbeziehen.

Der Gebrauch des PS bietet dennoch einige Vorteile gegenüber der Verwendung herkömmlicher Regressionsanalysen. Vor allem das PS Matching hat unter den Methoden der PS Analysen einen besonderen Stellenwert. [47], [9].

Kuss et al. [47] beschreiben vorteilhafte Eigenschaften des PS-Matchings gegenüber herkömmlichen Regressionsanalysen sowie den anderen Methoden zur Berücksichtigung des Propensity Scores, wie der Stratifizierung, der IPTW-Schätzung sowie der Regressionsadjustierung.

Die Vorteile des PS-Matching bestehen zum einen in der Ähnlichkeit bezüglich der Vorgehensweise von randomisiert kontrollierten Studien sowie in der Robustheit gegenüber Probanden mit extremen PS und zum anderen in dem Auskommen mit insgesamt wenigen statistischen Modellannahmen.

5.4 Höhe der IGRA Werte

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Mediane der INF-gamma Sekretion der Mitarbeiter des Gesundheitswesens höher waren als die der nicht im Gesundheitsdienst Beschäftigten. Wie oben in Abschnitt 1.5 „Diagnostik der latenten Tuberkuloseinfektion“ bereits erläutert, können IGRA basierte Verfahren auf verschiedene Art eine LTBI detektieren. ELISA-Verfahren messen dabei die T-Zellvermittelte Ausschüttung von Interferon-Gamma auf die für *M. tuberculosis* spezifischen Antigene ESAT-6 und CFP-10. Elispot-Verfahren hingegen messen die Zahl der Interferon-gamma sezernierenden Zellen. Damit detektieren diese Verfahren indirekt einen vorangegangenen Kontakt des Immunsystems mit *M. tuberculosis* [91]. Es konnte gezeigt werden, dass der Anteil der IGRA positiv getesteten in der Normalbevölkerung sehr gering ist. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass es nur sinnvoll erscheint, risikoadaptiert Tests auf eine LTBI durchzuführen.

5.4.1 Interferon-Gamma Release Assay basierte Verfahren bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens

Seit Einführung der kommerziell erhältlichen IGRA basierten Verfahren untersuchten zahlreiche Studien die Performance dieser Verfahren und verglichen diese mit dem THT. Bezüglich der Detektion einer LTBI kamen diese Studien zu dem Ergebnis, dass IGRA eine gute Alternative zu dem THT darstellen [6, 57, 59]. IGRA basierte Verfahren haben eine mit bis zu 99,4% [29] sehr hohe Spezifität und sind darin dem THT überlegen [55]. Vor allem bei BCG geimpften Personen sind IGRA dem THT vorzuziehen [26, 94].

Nienhaus et al. [59] analysierten diskordante Ergebnisse zwischen dem THT und IGRA basierten Methoden. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein IGRA basiertes Verfahren das erste Verfahren in einem periodischen Screening darstellen sollte, wenn bei einem Mitarbeiter des Gesundheitswesens ein Kontakt zu einem an aktiver TB erkrankten Patienten bestand.

Mithilfe einer gepoolten Analyse zweier Studien hat eine Forschungsgruppe aus Deutschland diskordante Ergebnisse zwischen dem THT und IGRA basierten Methoden analysiert. Hierbei wurden Daten von 601 Probanden erhoben, welche aufgrund einer Kontaktnachverfolgung untersucht wurden und Daten von 432 Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes ausgewertet. Untersucht wurden die Probanden mittels THT sowie dem QFT-GIT. Anhand logistischer Regressionen für potentielle Risikofaktoren wurde die Diskordanz bezüglich eines positiven Tests in der einen und einem negativen Test in der anderen Untersuchungsmethode berechnet. Sie fanden 15,4 % diskordante Ergebnisse. Als häufigste Kombination wurde die Kombination eines positiven THT und einem negativen QFT GIT

gefunden. Die Autoren zogen dabei auch Risikofaktoren, wie eine stattgehabte BCG-Impfung, einen Migrationshintergrund sowie das Alter mit ein. 85,1% der THT positiven und im QFT GIT negativen Diskordanzen konnten auf eine stattgehabte BCG-Impfung bzw. eine Migration zurückgeführt werden. Für nicht BCG-Geimpfte, in Deutschland geborene Probanden unter 40 Jahren, betrug die Übereinstimmung zwischen den Tests 95,6%. Sie kamen zu dem Schluss, dass ein IGRA basiertes Verfahren das erste Verfahren in einem periodischen Screening darstellen sollte, wenn bei einem Mitarbeiter des Gesundheitswesens ein Kontakt zu einem an aktiver TB erkrankten Patienten bestand. Als Gründe führten sie die höhere Spezifität des IGRA basierten Verfahrens besonders für Personen mit einer vorangegangenen BCG-Impfung oder einem Migrationshintergrund an [59].

In Norwegen wurden 387 Mitarbeiter des Gesundheitswesens, welche aufgrund ihrer Arbeit in Kliniken, die sich auf die Diagnostik und Behandlung von an Tuberkulose erkrankten Patienten spezialisiert haben, untersucht. Dabei wurde als Testverfahren sowohl der THT als auch der QFT GIT als IGRA basiertes Verfahren genutzt. 13 Probanden wurden mithilfe des QFT positiv getestet. Mittels THT wurden 214 positive Mitarbeiter identifiziert. Zehn Patienten wurden sowohl mittels IGRS als auch mittels THT positiv getestet. Die Forschungsgruppe ist zu dem Schluss gekommen, dass IGRA basierte Verfahren als Screening Methode bei Beschäftigten im Gesundheitswesen zu favorisieren sind. Als Gründe führen sie eine erhöhte Anzahl an diskordanten Ergebnissen zwischen dem positiven THT aber einem negativen Testergebnis mittels IGRA an. Die Autoren sehen die Diskordanz aufgrund BCG-Impfung sowie Boosterungseffekten durch wiederholte Testungen mittels THT begründet [37].

5.4.2 Positiver Interferon-Gamma Release Assay und eine latente Tuberkuloseinfektion

Bei der Frage, wie gut ein positiver IGRA eine LTBI vorhersagt, ist zu beachten, dass die Interpretation der Testergebnisse auch von der Häufigkeit der LTBI im getesteten Kollektiv abhängig ist [25]. Die Frage, ob bei einem positiven Testergebnis auch eine Erkrankung beziehungsweise hier eine latente Infektion mit *M. tuberculosis*, vorliegt, lässt sich mit Hilfe des positiven prädiktiven Werts (PPW) beantworten. Dieser hängt von der Sensitivität und Spezifität des Tests sowie der Prävalenz im Studienkollektiv ab und lässt sich mit der folgenden Formel berechnen: $PPW = \frac{\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz}}{[\text{Sensitivität} \times \text{Prävalenz} + (1 - \text{Spezifität}) \times (1 - \text{Prävalenz})]}$. Ein Forschungsteam aus Deutschland [25] berechnete damit einen hohen PPW von 95,5%. In einer weiteren Studie nahmen sie dabei für den IGRA QFT gemäß [28] eine Sensitivität von 84,5% und Spezifität von 99% an sowie eine Infektionsprävalenz von 20%. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei etwa 4,5% der positiv getesteten Personen keine LTBI vorliegt. Daher ist auch so wichtig bei der Einleitung einer Chemoprophylaxe immer auf die individuellen Risikofaktoren zu achten.

In der vorliegenden Studie wurden Probanden in einem Niedriginzidenzland ohne besonderen beruflichen Risikofaktor untersucht. Daher besteht auch hier die Möglichkeit, dass bei 4,5% der positiv getesteten Probanden gar keine LTBI vorliegt.

5.4.3 Höhere Interferon-Gamma Werte bei Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes

Altet et al. [5] untersuchten 1,335 Kontakte zu 103 Indexpatienten, welche an einer aktiven Tuberkuloseinfektion litten. Sie konnten zeigen, dass IGRA positiv getestete Kontaktpersonen mit hohen IFN-gamma-Spiegeln von größer/gleich 10U/L ein deutlich höheres Risiko hatten, an einer TB zu erkranken als Probanden mit geringeren Interferon-Gamma Werten. Davon ausgehend stellt sich die Frage, ob Mitarbeiter des Gesundheitsdiensts bei positiven IGRA ebenfalls ein höheres Risiko für den Übergang in eine aktive TB Erkrankung haben als Arbeitnehmer aus anderen Branchen, da sie bei positivem Test höhere Interferon-Gamma Werte zeigten.

Das Risiko nach einer frischen Infektion eine aktive Tuberkulose zu entwickeln ist allgemein in den ersten Jahren nach erfolgter Infektion am größten. Erkens et al. [32] zeigten dies mit Hilfe einer retrospektiven Kohortenstudie in den Niederlanden. 63 % der Tuberkuloseerkrankten entwickelten die Diagnose innerhalb des ersten Jahres nach Bekanntwerden einer LTBI. Weitere 14 % der Fälle kamen im Zeitraum von 1-2 Jahren nach erfolgter LTBI dazu. Bei nur 5 % entwickelte sich eine Tbc nach einem Zeitraum von mehr als 5 Jahren nach der Diagnose einer LTBI.

5.5 Limitationen

Als Limitationen der vorliegenden Studie ist neben der geringen Fallzahl auch zu bedenken, dass kein ausgeglichenes und mit einem weiblichen Anteil von gerundet 79% auch kein für Deutschland repräsentatives Geschlechterverhältnis vorlag. Auch die Verteilung der Berufe aus nicht-medizinischen Branchen war mit einer Verzerrung zur pädagogischen Arbeit hin belastet. Ferner wurden Vergleiche anhand von Daten gezogen, die bei Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes erhoben wurden. Der Zeitpunkt der Erhebung dieser Daten aus dem Betriebsärzte Netzwerk fand jedoch zu einem anderen Zeitpunkt statt. In diesem Zeitraum wurde auch eine andere IGRA Variante durchgeführt. Für die Datenerhebung bei den Mitarbeitern im Gesundheitswesen wurde der QFT GIT verwendet. Die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten wurden hingegen mit dem weiterentwickelten Test, dem QFT PLUS, erhoben. Daher besteht eine weitere Limitation in der reduzierten Vergleichbarkeit auf das in beiden Tests vorhandene TB1 Röhrchens.

Die vorliegende erste Arbeit dieser Art kann als erster Anhalt dienen, um Aussagen für die Allgemeinbevölkerung ableiten zu können. Es sollten allerdings weitere Studien folgen, welche eine größere Bandbreite an Berufen untersuchen und eine höhere Studienteilnehmerzahl mit Teilnehmern aus ganz Deutschland aufweist, um die Ergebnisse zu reproduzieren.

5.6 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass die seit Jahrtausenden bekannte Tuberkuloseinfektion auch heute noch ein gesundheitliches Risiko darstellt. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Mitarbeiter im Gesundheitsdienst einem erhöhten Risiko für eine LTBI ausgesetzt sind. Zu Beginn der

Covid-19 Pandemie lag eine verstärkte mediale Aufmerksamkeit auf dieser Berufsgruppe. Die Pandemie hat die Vulnerabilität einer berufsbedingten pulmonalen Infektion deutlich gezeigt. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass Mitarbeiter des Gesundheitswesens einem erhöhten Risiko einer LTBI ausgesetzt sind. Vorsorgeuntersuchungen erscheinen vor diesem Hintergrund für exponierte Gruppen weiterhin empfehlenswert. Zudem scheint von immenser Wichtigkeit, dass auch die Tuberkulose zurück in das Bewusstsein der Menschen kommt, um die Ziele der End-TB Strategie zu erreichen.

6 Literaturverzeichnis

1. (2000) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1376–1395. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.16141
2. (2022) QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA Packungsbeilage - Google Suche. [https://www.google.com/search?q=QuantiFERON%C2%AE-TB+Gold+Plus+\(QFT%C2%AE-Plus\)+ELISA+Packungsbeilage&oq=QuantiFERON%C2%AE-TB+Gold+Plus+\(QFT%C2%AE-Plus\)+ELISA+Packungsbeilage&aqs=chrome.69i57j0i546l2.616j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=QuantiFERON%C2%AE-TB+Gold+Plus+(QFT%C2%AE-Plus)+ELISA+Packungsbeilage&oq=QuantiFERON%C2%AE-TB+Gold+Plus+(QFT%C2%AE-Plus)+ELISA+Packungsbeilage&aqs=chrome.69i57j0i546l2.616j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8). Accessed 09 Jul 2022
3. Ahmad S (2010) New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Respir Res* 11:169. doi: 10.1186/1465-9921-11-169
4. Ahmad S (2011) Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Dev Immunol* 2011:814943. doi: 10.1155/2011/814943
5. Altet N, Dominguez J, Souza-Galvão M-Ld et al. (2015) Predicting the Development of Tuberculosis with the Tuberculin Skin Test and QuantiFERON Testing. *Ann Am Thorac Soc* 12:680–688. doi: 10.1513/AnnalsATS.201408-394OC
6. Andersen P, Munk ME, Pollock JM et al. (2000) Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *The Lancet* 356:1099–1104. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02742-2
7. Apriani L, McAllister S, Sharples K et al. (2019) Latent tuberculosis infection in healthcare workers in low- and middle-income countries: an updated systematic review. *Eur Respir J* 53. doi: 10.1183/13993003.01789-2018
8. Armstrong JA, Hart PD (1971) Response of cultured macrophages to Mycobacterium tuberculosis, with observations on fusion of lysosomes with phagosomes. *J Exp Med* 134:713–740. doi: 10.1084/jem.134.3.713

9. Austin PC (2007) Propensity-score matching in the cardiovascular surgery literature from 2004 to 2006: a systematic review and suggestions for improvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134:1128–1135. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.07.021
10. Baumler CG (1904) The Early Diagnosis of Tuberculosis of the Lungs. *Br Med J* 1:769–773. doi: 10.1136/bmj.1.2257.769
11. Baussano I, Nunn P, Williams B et al. (2011) Tuberculosis among health care workers. *Emerging Infect Dis* 17:488–494. doi: 10.3201/eid1703.100947
12. Benedetto U, Head SJ, Angelini GD et al. (2018) Statistical primer: propensity score matching and its alternatives. *Eur J Cardiothorac Surg* 53:1112–1117. doi: 10.1093/ejcts/ezy167
13. BÖDDINGHAUS, B., T. ROGALL, T. FLOHR, H. BLÖCKER und E.C (1990) Detection and identification of mycobacteria by amplification of rRNA. *J Clin Microbiol*:1751–1759
14. Bodnar KA, Serbina NV, Flynn JL (2001) Fate of Mycobacterium tuberculosis within murine dendritic cells. *Infect Immun* 69:800–809. doi: 10.1128/IAI.69.2.800–809.2001
15. Bonita Brodhun, Doris Altmann, Barbara Hauer, Walter Haas (2018) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2018 der Tuberkulose in Deutschland für 2018. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2018.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 04 Jan 2020
16. Brandenburg S, Teschler H (2012) Tuberkulose als Berufskrankheit. Ein Leitfaden zur Begutachtung und Vorsorge, 3., aktualisierte Aufl. [Handbuch der betriebsärztlichen Praxis]. ecomed Medizin, Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg
17. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H et al. (eds) (2018) Basislehrbuch Innere Medizin, 6. Auflage. Elsevier, München
18. Brighenti S, Andersson J (2010) Induction and regulation of CD8⁺ cytolytic T cells in human tuberculosis and HIV infection. *Biochem Biophys Res Commun* 396:50–57. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.02.141
20. Bruns H, Meinken C, Schauenberg P et al. (2009) Anti-TNF immunotherapy reduces CD8⁺ T cell-mediated antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis in humans. *J Clin Invest* 119:1167–1177. doi: 10.1172/JCI38482
21. Bukhary ZA, Amer SM, Emara MM et al. (2018) Screening of latent tuberculosis infection among health care workers working in Hajj pilgrimage area in Saudi Arabia, using interferon gamma release assay and tuberculin skin test. *Ann Saudi Med* 38:90–96. doi: 10.5144/0256-4947.2018.90
22. Detjen Anne, Dias Monica FDC_Factsheet
23. Diel R (2019) Therapie der Tuberkulose. *Pneumologie* 16:117–130. doi: 10.1007/s10405-019-0234-x
24. Diel R, Seidler A, Nienhaus A et al. (2005) Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area. *Respir Res* 6:35. doi: 10.1186/1465-9921-6-35

25. Diel R, Nienhaus A (2015) Aktuelle Fragestellungen zum Tuberkulose-Screening mit Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs) (Current Issues Arising from Tuberculosis Screening with Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs)). *Pneumologie* 69:271–275. doi: 10.1055/s-0034-1391919
26. Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. (2006) Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 7:77. doi: 10.1186/1465-9921-7-77
27. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al. (2008) Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1164–1170. doi: 10.1164/rccm.200711-1613OC
28. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A (2010) Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 137:952–968. doi: 10.1378/chest.09-2350
29. Diel R, Goletti D, Ferrara G et al. (2011) Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 37:88–99. doi: 10.1183/09031936.00115110
30. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S et al. (2011) Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update. *Am J Respir Crit Care Med* 183:88–95. doi: 10.1164/rccm.201006-0974OC
31. Diel R, Loytved G, Nienhaus A et al. (2011) Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis). *Pneumologie* 65:359–378. doi: 10.1055/s-0030-1256439
32. Erkens CGM, Slump E, Verhagen M et al. (2016) Risk of developing tuberculosis disease among persons diagnosed with latent tuberculosis infection in the Netherlands. *Eur Respir J* 48:1420–1428. doi: 10.1183/13993003.01157-2016
33. FIRTH D (1993) Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika* 80:27–38. doi: 10.1093/biomet/80.1.27
34. Fournier A, Antoun F, Larnaudie S (2012) L'infection tuberculeuse latente (ITL) récente chez les sujets contact (Recent latent tuberculous infection (LTBI) in different sub-groups of contacts). *Rev Mal Respir* 29:1079–1087. doi: 10.1016/j.rmr.2012.06.005
35. Gallegos Morales EN, Knierer J, Schablon A et al. (2017) Prevalence of latent tuberculosis infection among foreign students in Lübeck, Germany tested with QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus. *J Occup Med Toxicol* 12:12. doi: 10.1186/s12995-017-0159-4.

36. Glaziou P (2020) Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020
37. Gran G, Aßmus J, Dyrhol-Riise AM (2013) Screening for latent tuberculosis in Norwegian health care workers: high frequency of discordant tuberculin skin test positive and interferon-gamma release assay negative results. *BMC Public Health* 13:353. doi: 10.1186/1471-2458-13-353
38. Grigorakos L (2018) Extra Pulmonary Tuberculosis- An Overview of Five Cases. *jmscr* 6. doi: 10.18535/jmscr/v6i4.155
39. Henderson M, Howard SJ (2017) Screening for latent tuberculosis in UK health care workers. *Occup Med (Lond)* 67:641–643. doi: 10.1093/occmed/kqx119
40. Hermes L, Kersten JF, Nienhaus A et al. (2020) Risk Analysis of Latent Tuberculosis Infection among Health Workers Compared to Employees in Other Sectors. *Int J Environ Res Public Health* 17. doi: 10.3390/ijerph17134643
41. Herzmann C, Sotgiu G, Bellinger O et al. (2017) Risk for latent and active tuberculosis in Germany. *Infection* 45:283–290. doi: 10.1007/s15010-016-0963-2
42. Hong JY, Park SY, Kim A et al. (2019) Comparison of QFT-Plus and QFT-GIT tests for diagnosis of *M. tuberculosis* infection in immunocompetent Korean subjects. *J Thorac Dis* 11:5210–5217. doi: 10.21037/jtd.2019.12.11
43. Horsburgh CR (2004) Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 350:2060–2067. doi: 10.1056/NEJMsa031667
44. Kasper DL, Fauci AS, Harrison TR (2016) *Harrisons Innere Medizin*, 19. Auflage. McGraw-Hill Education; ABW Wissenschaftsverlag; Thieme, New York, NY, Berlin, Stuttgart
45. Kim SH, Jo K-W, Shim TS (2020) QuantiFERON-TB Gold PLUS versus QuantiFERON- TB Gold In-Tube test for diagnosing tuberculosis infection. *Korean J Intern Med* 35:383–391. doi: 10.3904/kjim.2019.002
46. Kiran D, Podell BK, Chambers M et al. (2016) Host-directed therapy targeting the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma: a review. *Semin Immunopathol* 38:167–183. doi: 10.1007/s00281-015-0537-x
47. Kuss O, Blettner M, Börgermann J (2016) Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int* 113:597–603. doi: 10.3238/arztebl.2016.0597
48. Lamberti M, Muoio MR, Westermann C et al. (2017) Prevalence and associated risk factors of latent tuberculosis infection among undergraduate and postgraduate dental students: A retrospective study. *Arch Environ Occup Health* 72:99–105. doi: 10.1080/19338244.2016.1167006
49. Luukinen BV, Vuento R, Hirvonen JJ (2019) Evaluation of two tuberculosis PCR assays for routine use in a clinical setting of low population and low tuberculosis prevalence. *APMIS* 127:462–467. doi: 10.1111/apm.12947

50. Mack U, Migliori GB, Sester M et al. (2009) LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 33:956–973. doi: 10.1183/09031936.00120908
51. Mazzaccaro RJ, Stenger S, Rock KL et al. (1998) Cytotoxic T lymphocytes in resistance to tuberculosis. *Adv Exp Med Biol* 452:85–101. doi: 10.1007/978-1-4615-5355-7_11
52. Menzies D (1999) Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med* 159:15–21. doi: 10.1164/ajrccm.159.1.9801120
53. Menzies D (2000) What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 31 Suppl 3:S71-4. doi: 10.1086/314075
54. Millington KA, Innes JA, Hackforth S et al. (2007) Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells and antigen load. *J Immunol* 178:5217–5226. doi: 10.4049/jimmunol.178.8.5217
55. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. (2004) Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 170:59–64. doi: 10.1164/rccm.200402-179OC
56. Moucaut A, Nienhaus A, Courtois B et al. (2013) The effect of introducing IGRA to screen French healthcare workers for tuberculosis and potential conclusions for the work organisation. *J Occup Med Toxicol* 8:12. doi: 10.1186/1745-6673-8-12
57. Nahid P, Pai M, Hopewell PC (2006) Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc Am Thorac Soc* 3:103–110. doi: 10.1513/pats.200511-119JH
58. Naidoo K, Rampersad S, Karim SA (2019) Improving survival with tuberculosis & HIV treatment integration: A mini-review. *Indian J Med Res* 150:131–138. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_660_19
59. Nienhaus A, Schablon A, Diel R (2008) Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection--analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test. *PLoS ONE* 3:e2665. doi: 10.1371/journal.pone.0002665
60. Nienhaus A, Kesavachandran C, Wendeler D et al. (2012) Infectious diseases in healthcare workers - an analysis of the standardised data set of a German compensation board. *J Occup Med Toxicol* 7:8. doi: 10.1186/1745-6673-7-8
61. Nienhaus A, Ringshausen FC, Costa JT et al. (2013) IFN- γ release assay versus tuberculin skin test for monitoring TB infection in healthcare workers. *Expert Rev Anti Infect Ther* 11:37–48. doi: 10.1586/eri.12.150
62. ORGANIZATION WH (2017) GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2017. WORLD HEALTH ORGANIZATION, [S.l.]
63. ORGANIZATION WH (2019) GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2019. WORLD HEALTH ORGANIZATION, [S.l.]

64. Orme IM, Robinson RT, Cooper AM (2015) The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. *Nat Immunol* 16:57–63. doi: 10.1038/ni.3048
65. Pai M, Zwerling A, Menzies D. (2008) Systematic Review: T-Cell–based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Annals of internal medicine*:177–184
66. Paul A. Jensen, PhD, Lauren A. Lambert, MPH, Michael F. Iademarco, MD, Renee Ridzon, MD (2005) *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005*
67. Petruccioli E, Chiacchio T, Pepponi I et al. (2016) First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus. *J Infect* 73:588–597. doi: 10.1016/j.jinf.2016.09.008
68. Piel S, Kreuter M, Herth F et al. (2017) Diagnostik granulomatöser Erkrankungen mit Lungenbefall. *Pneumo News* 9:40–50. doi: 10.1007/s15033-017-0557-4
69. Pieterman ED, Liqui Lung FG, Verbon A et al. (2018) A multicentre verification study of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay. *Tuberculosis (Edinb)* 108:136–142. doi: 10.1016/j.tube.2017.11.014
70. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ et al. (2012) Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? *Eur J Pediatr* 171:1625–1632. doi: 10.1007/s00431-012-1783-8
71. Programme GT (2021) *Global tuberculosis report 2021*. World Health Organization
72. Robert Koch Institut RKI - RKI-Ratgeber - Tuberkulose. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html. Accessed 19 Apr 2018
74. ROBERT-KOCH-INSTITUT (2019) *Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Stand 01.01.2019.* https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI_2019.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 05 May 2019
75. Rozot V, Vigano S, Mazza-Stalder J et al. (2013) Mycobacterium tuberculosis-specific CD8+ T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *Eur J Immunol* 43:1568–1577. doi: 10.1002/eji.201243262
76. Salgame P, Geadas C, Collins L et al. (2015) Latent tuberculosis infection--Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)* 95:373–384. doi: 10.1016/j.tube.2015.04.003
77. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F et al. (2017) S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter (Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)). *Pneumologie* 71:325–397. doi: 10.1055/s-0043-105954

78. Schablon A, Beckmann G, Harling M et al. (2009) Prevalence of latent tuberculosis infection among health care workers in a hospital for pulmonary diseases. *J Occup Med Toxicol* 4:1. doi: 10.1186/1745-6673-4-1
79. Schablon A, Harling M, Diel R et al. (2010) Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study. *BMC Infect Dis* 10:107. doi: 10.1186/1471-2334-10-107
80. Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC et al. (2014) Occupational screening for tuberculosis and the use of a borderline zone for interpretation of the IGRA in German healthcare workers. *PLoS ONE* 9:e115322. doi: 10.1371/journal.pone.0115322
81. Seidler A, Nienhaus A, Diel R (2005) Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas. *Respiration* 72:431–446. doi: 10.1159/000086261
82. Smiljic S, Radovic B, Ilic A et al. (2019) Differences and similarities between the symptoms and clinical signs in patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *VSP* 76:192–201. doi: 10.2298/VSP170301080S
83. Soborg B, Andersen AB, Larsen HK et al. (2007) Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 39:554–559. doi: 10.1080/00365540601148483
84. Story A, Murad S, Roberts W et al. (2007) Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax* 62:667–671. doi: 10.1136/thx.2006.065409
85. Thomas C (2006) *Histopathologie. Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik, 14., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage.* Pathologie. Schattauer, Stuttgart, New York
86. Torres Costa J, Sá R, Cardoso MJ et al. (2009) Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Eur Respir J* 34:1423–1428. doi: 10.1183/09031936.00053809.
87. Trajman A, Steffen RE, Menzies D (2013) Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med* 2013:601737. doi: 10.1155/2013/601737
88. van Ingen J, Zwaan R de, Dekhuijzen R et al. (2009) Region of difference 1 in nontuberculous Mycobacterium species adds a phylogenetic and taxonomical character. *J Bacteriol* 191:5865–5867. doi: 10.1128/JB.00683-09
89. van Soolingen D, Hoogenboezem T, Haas PE de et al. (1997) A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* 47:1236–1245. doi: 10.1099/00207713-47-4-1236
90. Wachtler B, Neuhauser H, Haller S et al. (2021) The Risk of Infection with SARS-CoV-2 Among Healthcare Workers During the Pandemic. *Dtsch Arztebl Int* 118:842–843. doi: 10.3238/arztebl.m2021.0376

91. Wilkinson KA, Wilkinson RJ, Pathan A et al. (2005) Ex vivo characterization of early secretory antigenic target 6-specific T cells at sites of active disease in pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis* 40:184–187. doi: 10.1086/426139
92. Yap P, Tan KH, Lim WY et al. (2018) Prevalence of and risk factors associated with latent tuberculosis in Singapore: A cross-sectional survey. *Int J Infect Dis* 72:55–62. doi: 10.1016/j.ijid.2018.05.004
93. Zhang L, Liu X, Zhang Y et al. (2013) A prospective longitudinal study evaluating a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in health-care workers in a general hospital in Beijing. *Chin Med J* 126:2039–2044
94. Zwerling A, van den Hof S, Scholten J et al. (2012) Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review. *Thorax* 67:62–70. doi: 10.1136/thx.2010.143180

7 Publikation

Hermes L, Kersten JF, Nienhaus A, Schablon A (2020) Risk Analysis of Latent Tuberculosis Infection among Health Workers Compared to Employees in Other Sectors. *Int J Environ Res Public Health* 17 (13). doi:10.3390/ijerph17134643

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. A. Niehaus (Direktor des Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf) danke ich für die Findung des spannenden Themas und die fortwährende Unterstützung des Projektes.

Bei Frau Prof. Dr. rer. nat. M. Sester (Direktorin der Klinik für Transplantations- und Infektionsimmunologie, Universitätsklinikum des Saarlandes) möchte ich mich herzlichst für die Ermöglichung der Promotion an meiner Heimatuniversität und die kompetente Betreuung des Promotionsprozesses bedanken.

Für die herausragende Betreuung dieser Arbeit, für ihren immerwährenden Beistand bei jeglichen inhaltlichen als auch formalen Fragen sowie für das Bereitstellen des Datensatzes des Betriebsärztenetzwerks danke ich Frau Dr. P.H. A. Schablon (stellvertretende Bereichsleiterin des Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf).

Bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützte mich Herr Dr. rer. biol. hum. J.F Kersten (Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei

Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf). An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders für die geduldigen Erklärungen sowie den konstruktiven Austausch bedanken.

Gerne möchte ich mich auch bei Herrn O. Kleinmüller (Studienkoordinator beim Kompetenzzentrum Epidemiologie und Versorgungsforschung bei Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf) für die exzellente Unterstützung bei der Einreichung des Ethikantrages und bei Dana Wendeler (Mitarbeiterin bei der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege) für die administrative Hilfe bedanken.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Wigger und Dr. med. B. Katz (Geschäftsführende Hanseatisches Zentrum für Arbeitsmedizin GbR) stellvertretend für das gesamte HANZA Team für die großartige praktische Unterstützung bei den Blutabnahmen und der Datenerhebung.

Für die gewissenhafte Auswertung der Laborproben sowie für die unkomplizierte Möglichkeit der Hospitation danke ich allen involvierten Mitarbeitern des Labor Dr. Fenner und Kollegen in Hamburg.

Einen großen Dank für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Promotionsstipendium möchte ich dem Aktionsbündnis Arbeitsmedizin aussprechen.

Für ihre Geduld, ihre motivierenden Worte und ihre liebevolle Unterstützung, danke ich meiner Familie und meinen Freunden von Herzen.