

Tod an behandlungsbedürftiger Tuberkulose oder an Begleitkrankheiten?

Ein Beitrag zur Letalität und Mortalität der Tuberkulose in Deutschland

Death due to Tuberculosis Requiring Treatment or an Accompanying Disease?
A Contribution to the Lethality and Mortality of Tuberculosis in Germany

Autoren

M. Forßbohm¹, R. Kropp², G. Loytved³, A. Neher⁴, M. Simma⁵, M. Rabbow⁶, H. Becher⁷

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

eingereicht 24. 04. 2011
akzeptiert nach Revision
09. 08. 2011

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256805>
Pneumologie 2011; 65: 607–614
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Robert Kropp
Liegnitzer Straße 5
36100 Petersberg
dr.robert.kropp@gmx.de

Zusammenfassung



Hintergrund: Die Tuberkulose (TB) ist eine gut zu behandelnde Krankheit. Dennoch sterben Menschen auch in Deutschland an TB. Die Mortalität ist zwar rückläufig, aber es gibt Hinweise auf eine Zunahme der Letalität. Diese Beobachtung war Anlass für eine detaillierte Auswertung der Todesfälle, um die Validität der Angaben zur Todesursache zu untersuchen.

Methode: Die Studienpopulation besteht aus 926 Fällen mit TB, die im Rahmen der DZK-Studie (n=6044) als „Tod an TB“ oder „Tod an anderer Ursache“ klassifiziert wurden. Für diese Auswertung wurden über die Gesundheitsämter mittels eines Fragebogens zusätzliche Angaben und Unterlagen wie Leichenschauchein, Obduktions- und ärztlicher Abschlussbericht eingeholt. In 778 Fällen lag mindestens eine dieser Zusatzinformationen vor. Drei Teams zu je zwei Experten werteten die Unterlagen unabhängig voneinander aus.

Ergebnisse: Gemessen am Expertenurteil hatte die ärztliche Leichenschau jeden zweiten Tod an TB in den Jahren 1997 bis 1998 nicht korrekt erfasst. Jeder dritte Todesfall an TB wurde zu Lebzeiten nicht diagnostiziert. Das höhere Durchschnittsalter und die mehrheitlich in Deutschland geborenen Kranken weisen beim Tod an TB auf die Rolle der altersbedingten Co-Morbidität unter Einheimischen hin. Der Einfluss der Begleiterkrankungen auf die Todesursache blieb aufgrund der unikausalen Todesursachenerfassung unberücksichtigt. Die mikroskopisch und kulturell positive Lungen-TB, die Miliar-TB und die Meningitis tuberculosa waren unter den TB-Toten häufiger als im Gesamtkollektiv. Sie verliefen öfter tödlich als andere Organmanifestationen. Dagegen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht hinsichtlich der multiresistenten TB. Die Alkoholabhängigkeit stellte einen dominierenden Risikofaktor für den tödlichen Ausgang der TB bei Patienten unter 65 Jahren dar. Die Intervalle für das „pa-

Abstract



Background: Tuberculosis (TB) is a curable disease. Nevertheless, patients in Germany also die of TB. Although mortality is decreasing, there are indications for an increase in lethality. This observation provided the impetus for a detailed analysis that sought to investigate the validity of the statistics on deaths caused by TB.

Method: The study population consists of the 926 fatal cases that were classified either as “death from TB” or as “death due to other causes” out of the 6044 TB patients in the DZK study. For the analysis, health authorities were asked to provide additional information and such documents as the death certificate, the autopsy protocol and the final medical report. In 778 cases, there was at least one additional piece of information available. Three teams of two experts each conducted independent evaluations of the documents.

Results: Based on the findings of the experts, every second death caused by TB in 1997 and 1998 was not recorded correctly during the post-mortem examination. Every third TB death was not diagnosed during the patient's lifetime. Patients who died due to TB were, on average, older and more likely to be born in Germany. This indicates that age-related comorbidity among the native German population plays a relevant role. Yet, the unicausal death registration did not acknowledge comorbidity as a contributing factor to the fatal outcome. Pulmonary TB with positive microscopy and culture, miliar TB and meningeal TB were more common among the deaths due to TB than among the general study population, and led more often to a fatal outcome than other organ manifestations. However, the two groups did not differ with regard to multi-drug resistant TB. Alcohol abuse was a leading risk factor for death caused by TB in patients under 65 years. Patient's delay ranged from six to 34 days, and doctor's delay from eight to 46 days. For example,

„doctor's delay“ bewegten sich zwischen sechs und 34 Tagen; das „doctor's delay“ lag bei acht bis 46 Tagen. Beispielsweise hatten Alkoholabhängige im Durchschnitt wesentlich später einen Arzt aufgesucht, waren aber nach ihrem ersten Arztbesuch schneller diagnostiziert worden als nicht alkoholabhängige Patienten. Zwischen Diagnosestellung und Tod vergingen für die an der TB Verstorbenen 32 bis 200 Tage.

Schlussfolgerungen: Die TB als Todesursache wurde bei der ärztlichen Leichenschau oft verkannt. Viele Einheimische, die an TB verstarben, wiesen eine altersbedingte Co-Morbidität auf. Lungentuberkulosen mit positivem Sputumausstrich, Miliartuberkulosen und tuberkulöse Meningitiden endeten häufiger tödlich als andere Organmanifestationen. Bei den unter 65-Jährigen dominierte die Alkoholabhängigkeit als Risikofaktor für den Tod an TB. Das durchschnittliche Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose lag deutlich über der als akzeptabel angesehenen Ein-Monats-Frist. Das Expertenrating ergab für den Beobachtungszeitraum keinen Letalitätsanstieg.

1 Einleitung und Fragestellung

Die Tuberkulose (TB) hat ihren früheren Schrecken als „Schwindsucht“ weithin verloren. Sie ist heutzutage und hierzulande eine gut behandelbare Krankheit. In der Regel verliert sie innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn ihre Ansteckungsfähigkeit und ist nach sechs Monaten geheilt. Laut amtlicher Statistik der Bundesrepublik Deutschland ging die Inzidenz von 11 163 Fällen im Jahr 1997 über 9064 Fällen im Jahr 2000 auf 4543 Fälle im Jahr 2008 zurück [1–5].

Weiterhin sterben jedoch Patienten an ihrer TB. Laut amtlicher Statistik (Tab. 1) erlagen 1997 805 und 1998 711 Kranke der TB inklusive deren Spätfolgen; abzüglich der Spätfolgen verbleiben 593 bzw. 541 Sterbefälle an behandlungsbedürftiger TB („primärer Phthisentod“).

Etwa jeder zwanzigste Patient (5,2%) starb somit an seiner Krankheit. Während die Mortalität zwischen 1997 und 2000 abgenommen hat, ist die Letalität nahezu unverändert geblieben. Im Rahmen der Studie des Deutschen Zentralkomitees zur Be-

alkohol abusers, on average, visited a physician much later, but were diagnosed more rapidly after the first visit than patients who were not alcohol-dependent. A period of 32–200 days elapsed between diagnosis and death caused by TB.

Conclusions: The post-mortem examination often missed TB as the cause of death. Many native German TB patients showed age-related comorbidity. Pulmonary TB with positive microscopy, miliary TB and meningeal TB led more often to a fatal outcome than other organ manifestations. Alcohol abuse was a leading risk factor for TB deaths in patients younger than 65 years. The average period between the onset of symptoms and the diagnosis was significantly longer than the one month generally considered acceptable. The experts could not confirm an increase in lethality for the period under investigation.

kämpfung der TB (DZK-Studie¹) war von 1997 auf 1998 sogar ein Anstieg um 38 TB-Todesfälle zu verzeichnen (Tab. 2).

Das DZK führte von 1996 bis 2000 unter Beteiligung von 319 der insgesamt 467 Gesundheitsämter (68%) eine Studie zur Epidemiologie der TB in Deutschland durch. Die Erkenntnisse aus der Studie flossen in die Neuordnung seuchenrechtlicher Vorschriften (2001: Infektionsschutzgesetz) ein. Mit der Erhebung der Basisdaten und der Behandlungsergebnisse nach in Europa verbindlichen Kriterien gelang der Anschluss an internationale Standards der Tuberkulose-Surveillance [7, 8].

Die Beobachtung, dass der Verlauf der Letalität nicht dem Verlauf der Inzidenz entsprach, war der Ausgangspunkt dieser Studie. Die Gesundheitsämter wurden mittels eines Fragebogens um zusätzliche Informationen für eine detailliertere Analyse gebeten.

¹ Gefördert vom Bundesministerium für Gesundheit.

Tab. 1 TB-Todesfälle in den Jahren 1997–2000 [1–3,6].

Jahr	Anzahl der TB (Inzidenzrate pro 100 000)	Todesfälle an TB incl. Spätfolgen	Mortalität pro 100 000 Einwohner	Todesfälle an behandlungsbedürftiger TB	Letalität (%)
1997	11 163 (13,6)	805	0,98	593	5,31
1998	10 440 (12,7)	711	0,87	541	5,18
1999	9 974 (12,1)	630	0,77	499	5,00
2000	9 064 (11,0)	607	0,74	497	5,48

Tab. 2 Morbidität, Mortalität und Letalität 1997–1998 (laut DZK-Studie [7]).

Angaben der DZK-Studie	1997	1998	Gesamt
Erkrankungen an TB	6730	6327	13057
% aller in der BRD gemeldeten Fälle	60,3%	60,6%	60,5%
Dokumentierte Behandlungsergebnisse	3037	3007	6044
Tod vor oder während der TB-Behandlung	412	514	926
Tod an TB nach Einschätzung der Gesundheitsämter	106	144	250
% aller Gestorbenen (s. Punkt 3.3)	25,7%	28,0%	27,0%
Letalität der TB nach Einschätzung der Gesundheitsämter	3,5%*	4,8%*	4,1%

* Der Anstieg der Letalität von 1997 (3,5%) auf 1998 (4,8%) entspricht einem RR von 1,37 (95% KI 1,07–1,75), $p=0,012$.

Es sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- I. Lässt sich die Letalitätzunahme bestätigen und eine Ursache für sie eruieren?
- II. Welche Aussagekraft besitzen die Leichenschauscheine bei der Feststellung der TB als Todesursache?
- III. Welche Charakteristika weisen Patienten, die an TB verstorben sind, hinsichtlich Alter, Geschlecht, Geburtsland, Vorbehandlung, Medikamentenresistenz, Begleiterkrankungen und der Behandlungsdauer auf?
- IV. Wie groß sind die Intervalle vom Symptombeginn bis zum ersten Arztbesuch oder von der ersten Arztkonsultation bis zur Diagnose oder vom Behandlungsbeginn bis zum Tod?
- V. Unterscheiden sich die TB-Toten von den TB-Kranken hinsichtlich nosografischer Merkmale?

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

In der BRD wurden in den Jahren 1997 und 1998 11163 bzw. 10440 inzidente Fälle an TB gemeldet. Von 28% dieser Personen (1997: 3037; 1998: 3007) lagen aus der DZK-Studie [1–3, 7] Angaben zu demografischen Variablen, nosografischen Merkmalen und zum Behandlungsergebnis² [8, 9] vor. Von diesen 6044 TB-Fällen waren 926 Patienten innerhalb der Jahre 1997 und 1998 vor oder während der Behandlung der TB verstorben.

Die Erhebung des Vitalstatus stützte sich auf die Meldedaten. Weitere Auskünfte erhielten die Gesundheitsämter auf Nachfrage von den behandelnden oder hinzugezogenen Ärzten.

Diese 926 Todesfälle bildeten die Grundlage dieser Studie. Folgende zusätzliche Informationen sollten von diesen Todesfällen erhoben werden:

- I. Fragebogen mit Angaben des Gesundheitsamtes zum zeitlichen Ablauf (Symptombeginn, erster Arztbesuch, Therapieeinleitung, Todeszeitpunkt), zu Begleiterkrankungen sowie zur Obduktion und Todesursache (FB)
- II. Todesbescheinigung, Leichenschauschein (LSS)
- III. Ärztlicher Abschlussbericht (ÄA)
- IV. Obduktionsbericht (OB)

Die **Tab. 3** zeigt die Verteilung der tatsächlich gewonnenen Informationen. In 148 Todesfällen gelang es nicht, mindestens eine der Zusatzinformationen (I bis IV) zu erhalten.

2.2 Auswertung

Der Studienkoordinator bildete aus dem Kreis der Autoren sechs Zweiergruppen (A bis F) und sandte ihnen die pseudoanonymisierten³ Unterlagen zu. Je zwei Experten werteten dieselben Todesfälle unabhängig voneinander aus (**Abb. 1**). Folgende Grund- und Begleiterkrankungen wurden gezielt erfasst: Alkoholabhängigkeit, Drogenabhängigkeit, HIV-Infektion, Diabetes mellitus, maligner Tumor und immunsuppressive Behandlung. Die im Leichenschauschein angegebene Todesursache wurde auf Plausibilität geprüft [10] und nach der damals gültigen ICD-9 verschlüsselt.

² Beim Behandlungsergebnis „Tod“ wurde entsprechend der europäischen Klassifikation [8] nach den Kategorien „Tod an TB“ oder „Tod an anderer Ursache“ unterschieden.

³ Pseudoanonymisiert = Für die Experten waren die Patientendaten anonym; nur das zuständige Gesundheitsamt konnte die Identität der TB-Kranken anhand der Fallnummer entschlüsseln.

Tab. 3 Verfügbare Unterlagen.

	FB	LSS	ÄA	OB	Anzahl	(%)
	+	-	-	-	171	18,5%
	+	+	-	-	238	25,7%
	+	-	+	-	116	12,5%
	+	-	-	+	16	1,7%
	+	-	+	+	7	0,8%
	+	+	+	-	133	14,4%
	+	+	-	+	18	1,9%
	+	+	+	+	32	3,5%
	-	+	-	-	44	4,8%
	-	+	+	-	2	0,2%
	-	-	+	-	1	0,1%
	-	-	-	-	148	16,0%
Summen	731	467	291	73	926	100%

+ = vorhanden; - = nicht vorhanden.

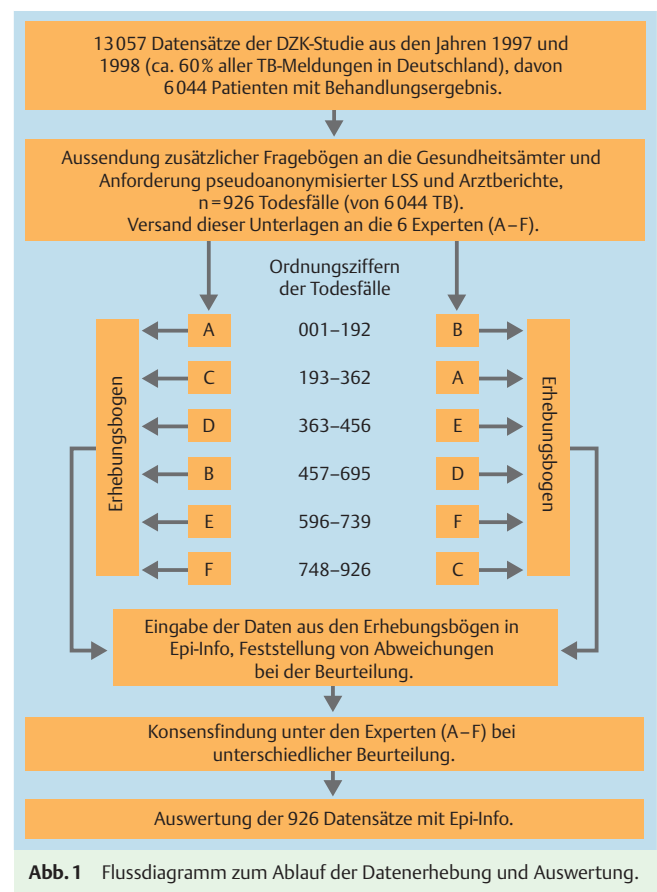


Abb. 1 Flussdiagramm zum Ablauf der Datenerhebung und Auswertung.

Die Experten sandten die Erhebungsbögen mit ihrer Bewertung an die koordinierende Stelle zurück. In einigen Fällen mussten sie ihre unterschiedliche Beurteilung in einem fachlichen Gespräch klären und einen Konsens finden. Damit wurde der Konzeption der Todesursachenerfassung bzw. der ICD-Verschlüsselung Rechnung getragen, die von einem unikausalen Krankheitsgeschehen ausgeht [10].

Die Auswertung erfolgte mit der Software Epi-Info 6,04d.

Die Definition folgender Begriffe wurde der Publikation von U. Ackermann-Liebrich und Koautoren [11] entnommen:

- ▶ Mortalität (Sterblichkeit): „[...] in einer Bevölkerung gestorbene Personen, bezogen auf diese Bevölkerung. Ausgedrückt als rohe Sterbeziffer=in einem Jahr gestorbene Einwohner eines Gebietes/durchschnittliche Bevölkerung in demselben Gebiet und Jahr“.
- ▶ Letalität: „Verhältnis der Todesfälle an einer Krankheit zur Zahl der Erkrankungsfälle an derselben Krankheit. Maß für die Gefährlichkeit einer Erkrankung“.
- ▶ Sensitivität (Empfindlichkeit) „einer Untersuchung ist das Maß für das Vermögen der Untersuchung, wirklich Kranke korrekt zu identifizieren“.
- ▶ Spezifität „einer Untersuchung ist das Maß für das Vermögen der Untersuchung, Gesunde korrekt zu erkennen“.

3 Ergebnisse

3.1 Tod an TB nach dem Leichenschauchein

Für diese Auswertung lagen 467 Leichenschaucheine (LSS) vor. In 85 Fällen war die TB von den Leichenschauern – meist identisch mit dem zuletzt behandelnden Arzt – als Todesursache aufgefasst worden (18,2%). 382 Patienten (81,8%) starben demnach an anderer Ursache.

- ▶ 43 Verstorbene, auf deren LSS die TB nicht als Todesursache angegeben war, wurden zu Lebzeiten nicht antituberkulotisch behandelt. Von diesen erlagen nach der Expertenmeinung 34 ihrer TB.
- ▶ Auf 36 LSS konnte die TB als Todesursache deshalb nicht dokumentiert werden, weil sie erst durch die Obduktion festgestellt wurde. Bei 24 von ihnen sahen die Experten in der TB die Ursache für den Tod.

3.2 Auswertung der Obduktionen

132 der 778 Verstorbenen (17,0%), über die Zusatzinformationen vorlagen, wurden zur Klärung der Todesursache obduziert. In 46 Fällen (34,8%) hatte offenbar die TB den Tod verursacht. Bei 86 Toten (65,2%) wurde eine andere Ursache diagnostiziert. Den Experten lagen 73 Obduktionsprotokolle vor. In 41 dieser Berichte (56,2%) hielt man die TB und in 32 (43,8%) eine andere Gesundheitsstörung für die Todesursache.

3.3 Tod an TB nach Einschätzung der Gesundheitsämter

Aus der DZK-Studie [7] lag das Behandlungsergebnis nach der in Europa gültigen Klassifikation [8] für 6044 TB-Erkrankungen vor. Bei der Frage nach dem „Tod an TB“ oder „Tod an anderer Ursache“ vertraten die Gesundheitsämter die Auffassung, dass von den 926 TB-Toten 250 Kranke (26,9%) an ihrer TB verstorben waren und bei 676 TB-Patienten (73,1%) andere Krankheiten als Ursache im Vordergrund gestanden hatten.

Lässt man die 36 der insgesamt 467 LSS unberücksichtigt, auf denen die TB als Todesursache nicht vermerkt ist, weil sie erst durch die Obduktion diagnostiziert wurde, stehen 431 LSS zur Verfügung, um ihre Aussagekraft mit dem Urteil der Gesundheitsämter zu vergleichen. Nach Ansicht der Gesundheitsämter verstarben 124 Kranke an TB und 307 an einer anderen Ursache (=Tod nicht an TB).

Anhand der Vierfeldertafel ergaben sich für den LSS eine Sensitivität von 44,3%, eine Spezifität von 90,2%, ein positiver prädiktiver Wert von 64,7% und ein negativer prädiktiver Wert von 80,0% (◉ **Tab. 4**).

Tab. 4 Aussagekraft der Leichenschaucheine gemessen am Urteil der Gesundheitsämter (GÄ).

	GÄ: Tod an TB	GÄ: Tod nicht an TB	PPW/NPW
LSS: Tod an TB	55	30	85 64,7 %
LSS: Tod nicht an TB	69	277	346 80,0 %
	124	307	431
	Sensitivität: 44,3 %	Spezifität: 90,2 %	Prävalenz: 28,8 %

Tab. 5 Aussagekraft der Leichenschaucheine gemessen am Urteil der Experten.

	Experten: Tod an TB	Experten: Tod nicht an TB	PPW/NPW
LSS: Tod an TB	72	13	85 84,7 %
LSS: Tod nicht an TB	68	278	346 80,3 %
	140	291	431
	Sensitivität: 51,4 %	Spezifität: 95,5 %	Prävalenz: 32,5 %

3.4 Tod an TB nach Einschätzung der Experten

Nach Auswertung der Unterlagen und nach der Konsensfindung kamen die Experten zu dem Schluss, dass von 778 Toten, für die Zusatzinformationen vorlagen, 223 an TB (28,7%) und 555 an anderer Ursache (71,3%) verstorben waren. In 148 Fällen (16,0%) standen keine zusätzlichen Unterlagen zur Verfügung.

Nach der Expertenmeinung nahm die Letalität von 1997 (n=106) auf 1998 (n=117) um 11 Todesfälle zu; bezogen auf alle TB-Kranken unterschieden sich die Raten (3,5% und 3,9%) nicht statistisch signifikant.

Abzüglich der 36 Fälle von insgesamt 467 LSS, deren TB erst bei der Obduktion diagnostiziert wurde, starben nach dem Urteil der Experten 140 Patienten an einer TB und 291 an einer anderen Ursache (=Tod nicht an TB) (◉ **Tab. 5**).

Mit der Vierfeldertafel ließen sich Sensitivität (51,4%) und Spezifität (95,5%) sowie positiver (84,7%) und negativer (80,3%) prädiktiver Wert des LSS berechnen (◉ **Tab. 5**).

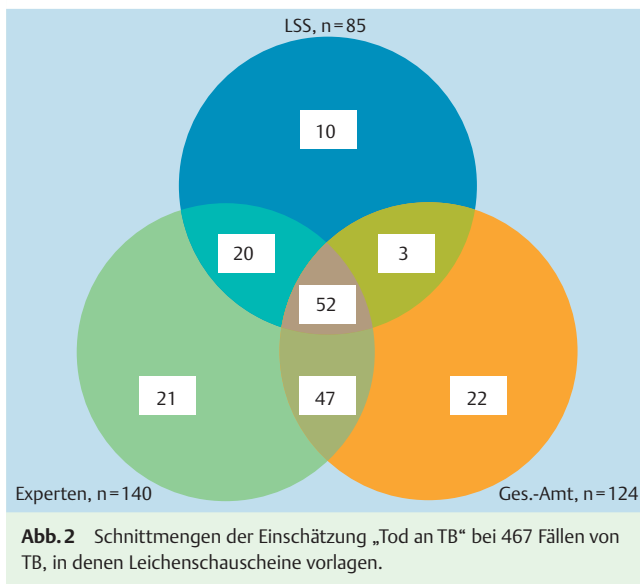
3.5 Vergleich der Beurteilung auf dem Leichenschauchein, durch die Gesundheitsämter und die Experten

Bei 175 von 467 Todesfällen (37,5%) hatten Leichenschauer, Gesundheitsamt (Ges.-Amt) oder Experten den Tod als Folge der TB angegeben. Nur in 52 Fällen (11,1%) stimmten sie überein. Die jeweiligen Schnittmengen sind der ◉ **Abb. 2** zu entnehmen.

3.6 Demografische und nosografische Merkmale der Patienten, die nach Expertenmeinung an TB verstarben.

Hinsichtlich der vitalen Parameter boten die beiden Gruppen „Tod an TB“ (n=223) und „Tod an anderer Ursache“ (n=555) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Unter den 223 Patienten, die nach dem Expertenurteil an TB verstorben waren, befanden sich 84 Frauen und 139 Männer, aber keine Kinder (<15 Jahre). 203 der Verstorbenen waren in Deutschland geboren worden (prozentuale Angaben siehe ◉ **Tab. 6**).



Tab. 6 Angaben der Patienten, die nach Expertenmeinung an TB verstarben.

Patientenmerkmale	Anzahl ¹	%
Männer	139/223	62,3 %
in Deutschland geboren	203/223	91,0 %
Lungen-TB	186/223	83,4 %
keine Vorbehandlung	128/150	56,5 %
Medikamentenresistenz	21/115	9,6 %
Alkoholabhängigkeit	41/133	30,8 %
Diagnose „Tod an TB“ erst durch Obduktion	46/169	27,2 %
Tod vor Therapiebeginn	75/210	35,7 %

¹ In einigen Fällen fehlen Angaben, sodass n kleiner als 223 ist.

Das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre (Median 72 Jahre). Auf die Altersgruppe der 15- bis 39-Jährigen entfielen 15 Tote (6,7%), auf die der 40- bis 64-Jährigen 74 (33,2%) und auf die, die 65-jährig oder älter waren, 134 (60,1%).

Für 210 Patienten lagen Angaben zur Behandlung vor; 75 Kranke (35,7%) waren vor Beginn der Therapie gestorben.

Unter den 169 TB-Toten, über die Daten zur Erstdiagnose vorlagen, wurde die TB als Todesursache bei 46 (27,2%) erst auf dem Sektionstisch festgestellt.

3.6.1 Formen der TB

83,4% (n=186) der 223 Patienten litten an einer Lungen-TB. Bei 88 (39,5%) bestand eine Lungen-TB mit positivem Sputumausstrich und positiver Sputumkultur, bei 21 eine Miliar-TB (9,4%) und bei sechs eine Meningitis tuberculosa (2,7%). Zehn Todesfälle (4,5%) entfielen auf sonstige extrapulmonale TB.

3.6.2 Erregerresistenz

115 Patienten (90,4%) mit kulturell nachgewiesenem *M. tuberculosis*-Komplex⁴ und bekanntem Resistenzergebnis für mindestens INH und RMP waren gegenüber den Erstrang-Medikamenten⁵ voll sensibel; 21 Kranke zeigten eine Medikamentenresistenz. 4,3% hatten eine Mono-resistenz, 1,7% eine Poly-resistenz und 3,5% eine Multi-resistenz⁶.

3.6.3 Begleitkrankheiten

Von 133 der 223 an TB Verstorbenen (59,6%), für die Angaben zu Begleitkrankheiten vorlagen, litten zu Lebzeiten 19 (14,3%) an einem Diabetes mellitus und 17 (12,8%) an einem malignen Tumor. Beide Gesundheitsstörungen überwogen in der höchsten Altersgruppe. 41 TB-Kranke (30,8%) waren alkoholabhängig, überwiegend in der mittleren Altersstufe (40–64 Jahre) (n=31). Sechs (4,5%) hatten vor ihrem Tode eine immunsuppressive Therapie erhalten.

Eine HIV-Infektion war bei vier Patienten (3,0%) diagnostiziert worden, von denen sich zwei als drogenabhängig erwiesen. Ein Drogenabhängiger war HIV-negativ. Alle gehörten der unteren oder mittleren Altersgruppe an.

3.6.4 Intervalle

Für einige Patienten, die nach dem Expertenrating an TB verstorben waren, ließen sich Intervalle zwischen Beschwerdebeginn, erstem Arztbesuch, Diagnose und Tod berechnen. Die durchschnittlichen Tage sind nach Altersgruppen, Geschlecht, Geburtsland, Erregerresistenz und Alkoholabhängigkeit differenziert der **Tab. 7** zu entnehmen.

3.6.4.1 Intervall vom Symptombeginn bis zum ersten Arztbesuch

Das durchschnittliche Intervall vom Auftreten der ersten Symptome der TB bis zur ersten Arztkonsultation (= „patient's delay“, **Tab. 7**) variierte zwischen 6 und 34 Tagen; Alkoholabhängige hatten mit 34 Tagen (d.) die längsten Intervalle. Diese waren für Patienten über 64 Jahre kürzer (14 d.) als bei den Jüngeren (25–26 d.), bei Frauen kürzer (13 d.) als für Männer (23 d.) und für Nicht-Alkoholabhängige kürzer (13 d.) als bei Alkoholikern.

3.6.4.2 Intervall von erster Arztkonsultation bis zur Diagnose

Das durchschnittliche Intervall von der ersten Arztkonsultation bis zur Diagnose (= „doctor's delay“, **Tab. 7**) schwankte zwischen 8 und 46 Tagen, wobei nicht alkoholabhängige Patienten ein längeres Intervall (46 d.) aufwiesen als Alkoholabhängige (8 d.). Die Intervalle waren für Frauen kürzer (16 d.) als bei Männern (36 d.), in der höchsten Altersgruppe länger (40 d.) als bei den Jüngeren (10–12 d.) und für Einheimische kürzer (25 d.) als bei im Ausland Geborenen (46 d.).

3.6.4.3 Intervall vom Behandlungsbeginn bis zum Tod

Das durchschnittliche Intervall von der Einnahme antituberkulöser Medikamente (= Diagnosestellung) bis zum Tod schwankte zwischen 32 und 200 Tagen (**Tab. 7**). Patienten über 64 Jahre starben im Durchschnitt früher (32 d.) als Patienten im Alter von 15 bis 39 Jahren (108 d.). Bei einem aus Russland stammenden jüngeren Patienten trat der Tod durch eine erstbehandelte, mikroskopisch und kulturell bestätigte, multiresistente Lungen-TB

⁴ Zum *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex gehören *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, die BCG-Stämme sowie weitere Spezies, die allerdings sehr selten vorkommen.

⁵ Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamid (PZA) und Streptomycin (SM).

⁶ Mono-resistenz = Resistenz (R) gegen ein Tuberkulose-Medikament, Poly-resistenz = R gegen zwei oder mehr Medikamente (außer der Kombination INH+RMP), Multi-resistenz = R mindestens gegen INH+RMP.

Merkmale		„patient's delay“ n = 86	„doctor's delay“ n = 78	Diagnose → Tod n = 119
Altersgruppen	15 – 39 Jahre	26	10	108
	40 – 64 Jahre	25	12	53
	65 Jahre und älter	14	40	32
Geschlecht	männlich	23	36	49
	weiblich	13	16	36
Geburtsland	Deutschland	20	25	38
	Ausland	11	46	92
Resistenztest	voll sensibel	19	28	37
	Monoresistenz	15	30	60
	Polyresistenz	–	60	60
	Multiresistenz	–	–	200
Alkoholabhängigkeit	ja	34	8	38
	nein	13	46	40

Tab. 7 Durchschnittliche Intervalle in Tagen für Patienten, die nach Expertenmeinung an TB verstarben.

Anmerkungen: Intervall zwischen Symptombeginn und erstem Arztbesuch = „patient's delay“, zwischen erster Arztkonsultation und Diagnose = „doctor's delay“. Diagnosestellung = Therapiebeginn, d. h. Einnahme antituberkulotischer Medikamente.

nach 18-monatiger Therapie ein; deshalb sind die Durchschnittswerte der betreffenden Kategorien auffällig hoch.

4 Diskussion

Die ärztliche Leichenschau erfasste im Beobachtungszeitraum (1997–98) den Tod an TB in der Hälfte der Fälle nicht korrekt. Die altersbedingte Co-Morbidität spielte bei den Einheimischen, die an TB verstarben, eine wichtige Rolle; ihr Einfluss auf den Tod an TB blieb aber aufgrund der unikausalen Todesursachenerfassung unberücksichtigt. Unter den TB-Toten fanden sich mehr TB mit positivem Sputumausstrich, Miliartuberkulosen und tuberkulöse Meningitiden als im Gesamtkollektiv. Kein Unterschied bestand hinsichtlich der MDR-TB. Die Alkoholabhängigkeit stellte einen dominierenden Risikofaktor für den tödlichen Ausgang der TB bei den unter 65-Jährigen dar. Alkohol Kranke suchten wesentlich später einen Arzt auf, wurden aber nach dem ersten Arztbesuch schneller diagnostiziert. Das durchschnittliche Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose lag deutlich über einem Monat. Anhalt für einen Letalitätsanstieg fanden die Experten nicht.

4.1 Unikausale Auslegung in der Todesursachenstatistik

Aufgrund der Vorgaben der Todesursachenstatistik wurde in dieser Studie zwischen „Tod an TB“ und „Tod an anderer Ursache“ unterschieden. Andere Autoren vermieden diese unikausale Auslegung des Krankheitsgeschehens, die erhebliche Schwierigkeiten bei der Zuordnung mit sich bringt [12], und gliederten in drei Kategorien:

- ▶ A: TB = Todesursache
- ▶ B: TB = zum Tode maßgeblich beitragend
- ▶ C: TB = nicht Todesursache

Dieses Vorgehen kommt der Realität näher, wie die Autoren bei der Konsensfindung im Rahmen dieser Studie feststellen konnten. Nach Blaha [12] gibt es beim Tod „keine monodimensionale Ursache“. So ordnete Willgeroth [13] seine 490 Obduktionen mit aktiver TB der Gruppe A in 48%, B in 23%, C in 29% der Fälle zu. In vergleichbarer Weise gliederte Xie [14] seine Todesfälle (153 Patienten: A = 19,6%, B = 43,8%, C = 35,9%).

4.2 Leichenschauheine

Die allgemeine Validität der Angaben zur Todesursache in LSS in Deutschland wurde in mehreren Studien untersucht [10, 15–17]. Sie kann z. B. für Krebserkrankungen als befriedigend gelten. Dies bestätigt sich aber für die TB aufgrund dieser Untersuchung nicht. Die Studie von Modelmog [18] in einer mittelgroßen, deutschen Stadt mit einer Sektionsrate von annähernd 100% ergab für die TB in 48% der Fälle keine Übereinstimmung zwischen LSS- und Obduktionsdiagnose. Im Rahmen einer Untersuchung in den USA wurden 108 LSS der Jahre 1966 und 1967 in Hinblick auf die TB als Todesursache mit den Daten der Gesundheitsbehörde verglichen. In 46% waren die Angaben auf dem LSS als fragwürdig zu bezeichnen [19].

Während in dieser Studie die Sensitivität der LSS nach Einschätzung der Gesundheitsämter nur 44,3% (● **Tab. 4**) betrug, lag sie gemessen am Expertenurteil bei 51,4% (● **Tab. 5**), d. h., dass jeder zweite Tod an TB in den Jahren 1997 bis 1998 nicht bei der ärztlichen Leichenschau erfasst wurde. Dieser Anteil bewegt sich in einer ähnlichen Größenordnung wie in der Publikation von Khoury [19]. Der positive prädiktive Wert (PPW) mit 84,7% – berechnet nach Einschätzung der Experten (● **Tab. 5**) – sagt aus, dass nur 85 von 100 LSS der TB-Kranken, in denen die TB als Todesursache angegeben wurde, den Sachverhalt trafen und in 15 Fällen eine andere Ursache zum Tode führte. Der negative prädiktive Wert (NPW) von 80,3% besagt, dass nur 80 von 100 LSS, die bei TB-Patienten eine andere Todesursache als die TB verzeichneten, die Verhältnisse korrekt wiedergaben und 20 Kranke tatsächlich ihrer TB erlagen. Während sich, gemessen an der Beurteilung der Gesundheitsämter für den NPW, fast der gleiche Wert (80,0%) errechnete, wich der PPW mit 64,7% (● **Tab. 4**) deutlich von dem oben genannten PPW (● **Tab. 5**) ab.

Im Vergleich zu den LSS waren sowohl die Einschätzungen der Gesundheitsämter als auch die der Experten zum „Tod an TB“ vermutlich deshalb präziser, weil ihnen zusätzliche Informationen zur Verfügung standen. Für die Abweichungen zwischen dem Experten- und Gesundheitsamtsurteil hinsichtlich des Todes an TB dürften die langjährige berufliche Erfahrung und fachliche Qualifikation der Experten auf dem Gebiet der TB-Bekämpfung eine Rolle gespielt haben.

Die signifikante Letalitätszunahme von 1997 auf 1998, die Anlass für diese Untersuchung war, ließ sich, nimmt man die Expertenmeinung zum Maßstab, nicht bestätigen. Die Ursache dürfte am ehesten in den abweichenden Einschätzungen zwischen Gesundheitsämtern und Experten im Jahr 1998 zu suchen sein.

4.3 Tod vor Therapiebeginn, Autopsien

Für 210 Patienten dieser Studie lagen Angaben zur Behandlung vor, wobei 75 (35,7%) bereits vor Einnahme antituberkulotischer Medikamente gestorben waren. Während die Studie von einer repräsentativen Stichprobe aller TB-Kranken Deutschlands der Jahre 1997 und 1998 ausgeht, wurde in anderen Publikationen meist das Obduktionsgut einer Klinik [20–23] oder eines Institutes [13, 24–26], selten eines Landes [27] ausgewertet. Nach den Ergebnissen dieser Autoren wurde die TB in einem Anteil von 23,9% bis 74,5% nicht zu Lebzeiten diagnostiziert [13, 14, 21–25, 27]. Oftmals war die Obduktionsrate sehr niedrig; auch in dieser Untersuchung liegt die Obduktionsfrequenz mit 17% unter dem geforderten Minimum⁷. Ein Vergleich dieser Untersuchung mit den Obduktionsstudien ist aufgrund der erwähnten Unterschiede und Einschränkungen somit problematisch.

Mehrere Autoren berichteten, dass die obduzierten Patienten überwiegend den höheren Altersstufen angehörten und dass der Anteil klinisch nicht erkannter TB mit dem Alter zunahm [13, 24, 25, 28, 29]. Während auch in dieser Studie die Mehrheit der Obduzierten auf die höheren Altersgruppen entfielen, wurde dagegen die TB als Todesursache, je jünger die Verstorbenen waren, um so häufiger erst bei der Autopsie diagnostiziert.

4.4 Organtuberkulosen

Rieder [31] fand bei seinen TB-Todesfällen (n=4373) in 79% eine Lungen-TB und in 21% eine extrapulmonale TB, vorwiegend Miliar-, Meningeal- und Peritoneal-TB. Ähnliche Prozentangaben findet man auch bei anderen Autoren, sofern man die Lungen-TB mit und ohne zusätzliche extrapulmonale TB zusammenfasst: 70,2% (n=113) Schenk [25] bzw. 88,7% (n=119) Rowinska [32]. Auch unter den 223 Patienten dieser Studie, die an einer TB starben, litten 83,4% an einer Lungen-TB.

Verglichen mit den 26333 TB-Kranken der DZK-Studie aus den Jahren 1996 bis 2000 [7], traten unter den TB-Todesfällen dieser Studie die mikroskopisch und kulturell positive Lungen-TB mit 39,5%, die Miliar-TB mit 9,4% und die Meningitis tuberculosa mit 2,7% häufiger als im Gesamtkollektiv auf (27,1%, 0,7% und 0,5% resp.). Sie endeten signifikant ($p < 0,0001$) öfter tödlich als andere Organmanifestationen.

Beim Vergleich der 157 Kranken mit Lungen-TB, bei denen in den Jahren 1997 bis 1998 der kulturelle Erregernachweis gelang und die nach dem Expertenrating an TB verstarben, mit den 2996 Patienten der DZK-Studie [7], die hinsichtlich des Krankheitsbildes und Zeitraumes korrespondierten, aber ihre Therapie erfolgreich abgeschlossen hatten, fiel das höhere Durchschnittsalter der TB-Toten (66,5 versus 47,9 Jahre) auf. Mehr als die Hälfte der Verstorbenen (58,0%) gehörten der Altersgruppe „65 Jahre und älter“ an und unterschieden sich statistisch signifikant ($p < 0,001$) von der erfolgreich behandelten Altersgruppe (22,8%). Im Vergleich zu den Patienten mit Therapieerfolg waren die Kranken, die schließlich ihrer TB erlagen, häufiger in Deutschland geboren ($p < 0,001$). Dagegen unterschieden sich beide Gruppen nicht in den Merkmalen Geschlecht, Vorbehandlung, Sputumbefund und Erregerresistenz. Für die TB-Toten lagen 104 und für die erfolgreich behandelten 2578 Resistenztestergebnisse zumindest gegen INH+RMP vor.

⁷ Es wird eine Autopsierate von mindestens 30% der Verstorbenen gefordert. In Deutschland bewegte sich diese Rate im Jahr 2000 zwischen 10,1% und 47,4% [30].

4.5 Begleitkrankheiten

Unter den Gesundheitsstörungen, die man bei den TB-Toten dieser Studie zu Lebzeiten festgestellt hatte, war die Alkoholabhängigkeit besonders häufig, gefolgt vom Diabetes mellitus, von malignen Tumoren und der HIV-Infektion mit und ohne Drogenabhängigkeit. Obwohl sich die Experten in diesen Fällen entsprechend den Vorgaben der Todesursachenstatistik auf die TB als Todesursache festlegten, könnten die begleitenden Gesundheitsstörungen nicht unmaßgeblich zum Tod beigetragen haben. Eine Klassifizierung in die Kategorien A bis C (siehe 4.1), wie sie andere Autoren [13, 14] benutzten, hätte wohl den wirklichen Verhältnissen eher entsprochen.

4.6 Intervalle

Rowinska [32] errechnete für 30 von 119 Patienten mit behandlungsbedürftiger TB ein Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose von eineinhalb bis 18 Monaten. Wares [33] nannte einen Median von eindreiviertel Monaten mit Schwankungen von ein bis dreieinhalb Monaten. Akzeptiert man bei einer behandlungsbedürftigen TB ein Intervall zwischen Beschwerdebeginn und Diagnosestellung von höchstens einem Monat (Pirkis, zitiert nach [33]), wird diese Frist häufig überschritten, so z.B. bei 72% der Patienten, über die Wares berichtete [33].

In dieser Studie wurde das Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose (= Behandlungsbeginn), differenziert nach dem Intervall zwischen Beschwerdebeginn und erster Arztkonsultation (= „patient's delay“) sowie zwischen erstem Arztbesuch und Therapiebeginn (= „doctor's delay“), ausgewertet (► **Tab. 7**); die Zusammenfassung der durchschnittlichen Tage von „patient's delay“ und „doctor's delay“ ergab ebenfalls eine deutliche Überschreitung der Ein-Monats-Frist.

Zum Intervall zwischen dem Beginn der TB-Behandlung und dem Tode findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. So nannte Naalsund [34] eine durchschnittliche Zeitdauer von 21 bis 24 Tagen. In dieser Studie schwankte die Frist zwischen 32 und 200 Tagen. Bei der Berechnung bleibt unberücksichtigt, dass einige Patienten vor Diagnosestellung bzw. vor Einleitung der Therapie verstarben, d.h. die Diagnose zum Teil erst post mortem, bei der Autopsie gestellt wurde; in der Arbeit von Naalsund [34] waren es 53%, bei Rowinska [32] 31% und in dieser Studie 36% der Fälle. Dabei sind die unterschiedlichen methodischen Ansätze der zitierten Publikationen zu beachten; ein direkter Vergleich ist somit problematisch. Denn einerseits handelte es sich um retrospektive Auswertungen von Autopsiebefunden, andererseits aber – wie in dieser Studie – um Bewertungen einer umfangreichen Stichprobe des Gesamtkollektivs von an behandlungsbedürftiger TB oder an Begleitkrankheiten Gestorbener.

Beteiligung der Autoren an der Studie. Die Idee zu dieser Studie entwickelten die Autoren 1 bis 3. Die Autoren 1 bis 6 erarbeiteten das Studienprotokoll gemeinsam. Dr. M. Forßbohm stellte die Daten der DZK-Studie zur Verfügung, forderte die Zusatzinformationen bei den Gesundheitsämtern an und berechnete die statistischen Parameter. Die Autoren 1 bis 6 sahen die Befunde durch und werteten sie aus. Die Autoren 2 und 3 arbeiteten die schriftliche Fassung aus. Professor Dr. H. Becher begleitete die Studie wissenschaftlich und prüfte die statistische Auswertung.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Institute

- ¹ Gesundheitsamt Wiesbaden
- ² Das Deutsche Tuberkulose-Archiv, Petersberg
- ³ Landratsamt – Gesundheitsamt, Würzburg
- ⁴ Asklepios-Klinik Gauting
- ⁵ Gesundheitsamt Ravensburg
- ⁶ Damals: Abtlg. f. Tropenhygiene u. Öffentl.-Gesundheitswesen, Universität Heidelberg. Jetzt: Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim am Rhein
- ⁷ Institut für Public Health, Universitätsklinikum Heidelberg

Literatur

- 1 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. 24. Informationsbericht. Frankfurt/M: pmi Verlag AG; 1998: 44
- 2 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. 25. Informationsbericht. Frankfurt/M: pmi Verlag AG; 1999: 44
- 3 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. 26. Informationsbericht. Frankfurt/M: pmi Verlag AG; 2000: 46
- 4 Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2001. Berlin: Mercedes-Druck; 2003: 41
- 5 Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2008. Berlin: Mercedes-Druck; 2010
- 6 Statistisches Bundesamt. Hrsg. Todesursachen in Deutschland. Wiesbaden: 2000: Gesundheitswesen. Fachserie 12, Reihe 4
- 7 Forßbohm M. Studie des DZK zur Epidemiologie der Tuberkulose. Abschlußbericht 1996–2000 (26333 Fälle). In: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK). 28. Informationsbericht Berlin: Druckerei W Grünmeier; 2004: 66–78
- 8 Veen J, Raviglione M, Rieder HL et al. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. Eur Respir J 1998; 12: 505–510
- 9 Robert Koch-Institut. Leitfaden zur Übermittlung von Fallberichten zur Tuberkulose. Berlin: Druckhaus Berlin-Mitte; 2004
- 10 Schelhase T, Weber S. Die Todesursachenstatistik in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2007; 50: 969–976
- 11 Ackermann-Liebrich U, Gutzwiller F, Keil U et al. Epidemiologie. Wien: Meducation Foundation; 1986: 117–118 u. 123–124.
- 12 Blaha H. Tod an Tuberkulose. Prax Pneumol 1979; 33: 565–581
- 13 Willgeroth C, Heissmeyer V. Die Tuberkulose in einem großen Obduktionsgut der Jahre 1962 bis 1971. Zentralbl Allg Pathol 1974; 118: 37
- 14 Xie HJ, Enarson DA, Chao CW et al. Deaths in tuberculosis patients in British Columbia. Tuberc Lung Dis 1992; 73: 77–82
- 15 Frentzel-Beyme R, Keil U, Pflanz M et al. Mortalitätsdaten und Mortalitätsstatistik. MMW 1980; 122/24: 901–906
- 16 Schubert-Fritschle G, Eckel R, Eisenmenger W et al. Qualität der Angaben von Todesbescheinigungen. Dtsch Arztebl 2002; 99: C36–C41
- 17 Winkler V, Ott JJ, Becher H. Reliability of coding causes of death with ICD-10 in Germany. International Journal of Public Health 2010; 55: 43–48
- 18 Modelmog D. Todesursache sowie Häufigkeit pathologisch anatomischer Befundkomplexe und Diagnosen einer mittelgroßen Stadt bei fast 100-prozentiger Obduktionsquote. Egelsbach: Verlag Hänsel-Hohenhausen; 1993: Dtsch Hochschulschriften 491: 1–232
- 19 Khoury SA. Death certificates and tuberculosis register cards. Am Rev Resp Dis 1971; 104: 936–937
- 20 Simmonds FAH. The causes of death in pulmonary tuberculosis. Tubercle 1963; 44: 230–240
- 21 Edlin GP. Active Tuberculosis Unrecognised until Necropsy. Lancet 1978; 1/3: 650–652
- 22 Katz I, Rosenthal T, Michaeli D. Undiagnosed Tuberculosis in Hospitalized Patients. Chest 1985; 87/6: 770–774
- 23 Linell F, Östberg G. Tuberculosis in an autopsy material. Scand J Resp Dis 1966; 47: 200
- 24 Post C, Schulze-Wartenhorst H. Klinisch nicht erkannte Tuberkulosen im Obduktionsgut. Dtsch med Wschr 1979; 104 (13): 461–466
- 25 Schenk KE. Über die Häufigkeit von Tuberkulose nach autoptischen Untersuchungen. Med Welt 1970; 50: 2146–2150
- 26 Theegarten D, Kahl B, Ebsen M. Häufigkeit und Morphologie der Tuberkulose bei Obduktionen: Zunahme aktiver Formen. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 1371–1376
- 27 Juul A. Clinically Undiagnosed Active Tuberculosis. Acta Med Scand 1977; 202: 225–229
- 28 Humphries MJ, Byfield SP, Darbyshire JH et al. Deaths Occurring in Newly Notified Patients with Pulmonary Tuberculosis in England and Wales. Br J Dis Chest 1984; 78: 149–158
- 29 Grosse H, Link M. Über klinisch latente, erst durch Obduktion erkannte offene Lungentuberkulosen. Z Ärztl Fortb 1967; 61: 245
- 30 Schwarze E-W, Pawlitschko J. Autopsie in Deutschland. Dtsch Arztebl 2003; 100: A2802–2808
- 31 Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB et al. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. Chest 1991; 100: 678–681
- 32 Rowinska-Zakrzewska E, Szopinski J, Remiszewski P et al. Tuberculosis in the autopsy material: Analysis of 1500 autopsies performed between 1972 and 1991 in the Institute of Tuberculosis and Chest Diseases, Warsaw, Poland [see comments]. Tuberc Lung Dis 1995; 76: 349–354
- 33 Wares DF, Ormerod LP, Morton S. Delay in diagnosis of tuberculosis: of remaining concern in England and Wales. J Public Health Med 1999; 21: 355–356
- 34 Naalsund A, Haldal E, Johansen B et al. Deaths from pulmonary tuberculosis in a low-incidence country. J Intern Med 1994; 236: 137–142