

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und  
Kinderkardiologie der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Ertan Mayatepek

Retrospektive klinische Charakterisierung mit *Mykobakterium tuberculosis*  
*complex* infizierter pädiatrischer Patienten am Universitätsklinikum  
Düsseldorf

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Julia Charlotte Sengewein

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Ertan Mayatepek

Zweitgutachter: Prof. Dr. Colin MacKenzie



## Zusammenfassung

Die Diagnose einer Tuberkulose beim Kind stellt auch heutzutage noch eine Herausforderung für die behandelnden Pädiater dar. Es stellt sich die Frage, welche Symptome beim Kind überhaupt typisch für eine Tuberkulose sind und ob es Möglichkeiten gibt das Diagnoseverfahren zu beschleunigen um schneller eine Therapieindikation stellen zu können.

Hierzu wurden insgesamt 37 Patienten unter 18 Jahren, die zwischen 1998 und 2011 im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt wurden retrospektiv betrachtet. In die Auswertung flossen alle anamnestischen klinischen Informationen sowie Daten zur Diagnostik, deren Ergebnisse und die ausgewählte Therapie ein. Die Daten wurden außerdem mit drei verschiedenen Scores ausgewertet. Hierbei handelt es sich um den Kenneth Jones, den Keith Edwards und den Ghidey und Habte Score.

Innerhalb des beschriebenen Zeitraums wurden 13 Patienten mit Lungentuberkulose, 11 Patienten mit Lymphknotentuberkulose, 7 Patienten mit latenter Tuberkulose, 2 Patienten mit disseminierter Infektion und zwei weitere Patienten mit anderen Organmanifestationen behandelt.

In der Mehrzahl der Fälle war der anamnestische Hinweis eines stattgefundenen Kontakts zu einer erkrankten Person in Kombination mit klinischen Symptomen (Husten, Fieber, etc.) wegweisend für die Diagnosestellung. Bestätigt wurde die Verdachtsdiagnose dann in der Regel durch eine Kultur, molekulargenetische Testverfahren (PCR, IGRA) oder durch Mikroskopie.

Die klassischen Symptome Husten mit Auswurf, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust kamen einzeln häufig, zusammen aber selten vor, sodass gezeigt werden konnte, dass es beim pädiatrischen Patient keine klassischen Symptome einer Tuberkuloseerkrankung gibt. Durch eine ausführliche Anamnese und daraus resultierende diagnostische Verfahren sind Infektionen mit *M. tuberculosis* aber rasch zu detektieren.

Die Mehrheit der Patienten wurde leitliniengerecht mit einer 4-fach-Therapie bestehend aus Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin und Ethambutol für 2 Monate behandelt, gefolgt von einer meist sechsmonatigen Erhaltungstherapie mit Isoniazid und Rifampicin.

Die Daten der 37 Patienten wurden mit Hilfe von drei verschiedenen Scores ausgewertet. Hierbei zeigte sich, dass der Kenneth Jones Score für den stationären Sektor und der Ghidey und Habte Score im ambulanten Bereich auch in Deutschland zur Vereinfachung und Beschleunigung der Diagnose einer Tuberkulose führen könnte.

## Summary

The diagnosis of childhood tuberculosis is still a challenge for the treating pediatricians. It leads to the question if there are any symptoms specific for pediatric tuberculosis and if there are methods available to facilitate and accelerate the process of tuberculosis diagnosis to allow quick treatment.

In order to answer these questions, medical records of 37 patients younger than 18 treated at „Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Düsseldorf“ between 1998 and 2011, were investigated retrospectively. All anamnestic and clinical informations as well as diagnostic data, diagnostic results and the individual therapy were evaluated. All patient data were applied to three different scoring systems (Kenneth Jones Score, Keith Edwards Score, Ghidey and Habte Score).

Within the mentioned period 13 patients with pulmonary tuberculosis, 11 patients with lymph node tuberculosis, 7 patients with latent tuberculosis, 2 patients with disseminated tuberculosis and 2 patients with other organic manifestations of tuberculosis were treated in Düsseldorf.

Reports on having contact with a tuberculosis infected person combined with clinical symptoms like cough and fever led to the right diagnostic procedure in the majority of cases. An actual tuberculosis infection was then approved microbiologically, with molecular genetic methods (PCR, IGRA) or microscopically.

Typical tuberculosis symptoms like cough, fever, night sweat and weight loss were frequently observed as single symptoms but rarely occurred together. This shows that there is no manifestation of combined typical tuberculosis symptoms in pediatric patients. Nevertheless, comprehensive anamnesis and the resulting diagnostic procedure lead to a quick diagnosis of a tuberculosis infection.

The majority of patients were treated according to guidelines: a 2-month treatment with Isoniazid, Rifampicin, Streptomycin und Ethambutol was followed by a 6-month maintenance therapy with Isoniazid und Rifampicin.

Patient data was evaluated with 3 different scores. This analysis showed that the Kenneth Jones Score and the Ghidy and Habte Score could facilitate and accelerate tuberculosis diagnosis in Germany in the inpatient and the outpatient care sector, respectively.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AIDS</b>	Acquired Immunodeficiency Syndrome
<b>BAL</b>	Bronchoalveoläre Lavage
<b>BCG</b>	Bacillus Calmette Guérin
<b>CFP-10</b>	Culture Filtrate Protein-10
<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>DZK</b>	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
<b>ESAT-6</b>	Early Secretory Antigenetic Target-6
<b>HIV</b>	Humes Immundefizienz Virus
<b>IGRA</b>	Interferon Gamma Release Assay
<b>I</b>	Isoniziad
<b>MDR/Tb</b>	Multi Drug Resistent Tuberkulose
<b>MTB/RIF</b>	Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin
<b>NAT</b>	Nukleinsäureamplifikationstechnik
<b>NRW</b>	Nordrhein Westfalen
<b>PCR</b>	Polymerase Ketten Reaktion
<b>R</b>	Rifampicin
<b>RKI</b>	Robert Koch Institut
<b>S</b>	Streptomycin
<b>Tb</b>	Tuberkulose
<b>TB7.7</b>	Tuberculosis 7.7. Antigens
<b>TST</b>	Tuberkulin Hauttest
<b>UKD</b>	Universitätsklinikum Düsseldorf
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>Z</b>	Pyrazinamid
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Was ist Tuberkulose	1
1.2	Geschichte der Tuberkulose	1
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Tuberkuloseerkrankung	3
1.5	Bacillus Calmette Guérin (BCG)	5
1.6	Diagnostik	6
1.6.1	Anamnese	6
1.6.2	Immunologie	7
1.6.3	Mikrobiologie	9
1.6.4	Bildgebende diagnostische Verfahren	11
1.6.5	Scores	11
1.7	Therapie der Tuberkulose	11
1.7.1	Historie der antituberkulösen Therapie	11
1.7.2	Antituberkulostatika	12
1.7.3	Antituberkulöse Therapie in der Pädiatrie	15
1.7.4	Weitere Medikamente, die in der Therapie der Tuberkulose eingesetzt werden	19
1.7.5	Behandlung multiresistenter Erreger	19
1.7.6	Chemoprävention und Chemoprophylaxe	20
1.8	Ziele dieser Arbeit	21
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>22</b>
2.1	Auswertung der Patientendaten	22
2.2	Scoring Systeme für die klinische Diagnostik einer Tuberkuloseinfektion bei pädiatrischen Patienten	25
2.2.1	Kenneth Jones Score	25
2.2.2	Keith Edwards Score	28
2.2.3	Ghidey und Habte Score	31
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
3.1	Patientenkollektiv	33
3.2	Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund	36
3.2.1	Husten	36
3.2.2	Fieber	37
3.2.3	Gewichtsverlust	37
3.2.4	Nachtschweiß	38
3.2.5	Lymphknotenschwellung	39
3.2.6	Kontakt mit einem Erkrankten / Familienmitglied mit Tuberkulose	40
3.2.7	Begleiterkrankungen	40
3.2.8	BCG-Impfung	40
3.3	Diagnostik	43

3.3.1	Verdachtsdiagnose.....	43
3.3.2	Dauer bis zur Diagnosestellung.....	43
3.3.3	Immunologie.....	44
3.3.4	Polymerase Kettenreaktion.....	45
3.3.5	Bildgebung.....	47
3.3.6	Bronchoalveoläre Lavage.....	49
3.3.7	Untersuchung des Sputums.....	49
3.3.8	Untersuchung von Magensaft.....	50
3.3.9	Biopsie.....	51
3.3.10	Wegweiser zur Diagnosestellung.....	52
3.4	Manifestationsort.....	54
3.4.1	Übersicht.....	54
3.4.2	Lungenmanifestation.....	55
3.4.3	Lymphknotenmanifestation.....	55
3.4.4	Latente Infektion.....	55
3.4.5	Disseminierte Erkrankung.....	55
3.4.6	Andere Manifestationsorte.....	55
3.5	Therapie.....	55
3.5.1	Initialtherapie.....	55
3.5.2	Erhaltungstherapie.....	58
3.5.3	Resistenzen.....	59
3.6	Anwendung der Scores auf das Düsseldorfer Kollektiv.....	60
3.6.1	Übersicht.....	60
3.6.2	Kenneth Jones Score angewendet auf das Patientenkollektiv.....	60
3.6.3	Keith Edwards Score angewendet auf das Patientenkollektiv.....	61
3.6.4	Ergebnisse für die untersuchten Patienten bei Anwendung des Ghidey und Habtes Scores.....	63
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>64</b>
4.1	Charakterisierung des untersuchten Düsseldorfer Patientenkollektivs.....	64
4.2	Anamnese und klinischer Befund der Düsseldorfer Patienten.....	65
4.3	Diagnostik der Düsseldorfer Patienten.....	66
4.4	Therapie der Patienten.....	69
4.5	Anwendung diagnostischer Scores auf ein Patientenkollektiv in Deutschland.....	70
4.5.1	Kenneth Jones Score.....	70
4.5.2	Keith Edwards Score.....	71
4.5.3	Ghidey und Habte Score.....	71
4.6	Schlussfolgerung.....	72
<b>5</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>76</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Was ist Tuberkulose

Bei der Tuberkulose handelt es sich um eine durch Bakterien ausgelöste Infektionserkrankung, die primär die Lungen betrifft, aber auch jedes andere Organ befallen kann.

Die Erreger der Tuberkulose sind Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, Genus *Mycobacterium*. Der häufigste Erreger der Tuberkulose beim Menschen ist das *Mycobacterium tuberculosis* (Schaberg et al. 2001).

Die Erkrankung wird von Mensch zu Mensch übertragen, und zwar in der Regel von Menschen, die an einer offenen Tuberkulose erkrankt sind. Hierbei hat der Infektionsherd Anschluss an das Bronchialsystem gewonnen und die Erreger gelangen bei der Ausatmung, vor allem beim Husten, in die Umgebung. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 6 - 8 Wochen. Von der offenen Form abzugrenzen ist die geschlossene Form der Erkrankung. Hierbei ist der Tuberkuloseherd vollständig abgekapselt, sodass die Erreger keinen Anschluss an das Bronchialsystem gewinnen und somit nicht aus dem Organismus hinauskommen.

Das klassische Symptom einer Infektion mit *M. tuberculosis* ist Husten mit oder ohne Auswurf und eventuell Hämoptyse. Des Weiteren können Symptome wie Appetitverlust mit Gewichtsabnahme, Fieber, Nachtschweiß sowie allgemeine Schwäche und Konzentrationsschwierigkeiten hinweisend auf eine Tuberkuloseerkrankung sein. Bei Kindern sind die Symptome weniger ausgeprägt. In vielen Fällen verläuft die Erkrankung asymptomatisch und ist deshalb schwer zu diagnostizieren (Brinkmann et al. 2012).

Die Möglichkeiten zur Diagnosestellung einer Tuberkuloseinfektion sind vielfältig. Hierbei können direkte und indirekte Nachweismethoden unterschieden werden. Zu den direkten Nachweismethoden gehört neben dem kulturellen Nachweis des Erregers, der auch heute weiterhin der Goldstandard ist, auch der molekulargenetische Nachweis per Polymerase Ketten Reaktion (PCR) und der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen, ein schnelles diagnostisches Verfahren, das insbesondere bei Kindern aufgrund der oft niedrigen Keimzahl aber häufig falsch negativ ausfällt. Seit über 15 Jahren ist der molekulargenetische Nachweis mykobakterieller DNA mittels PCR möglich und ein rasches Testverfahren zur Diagnose der Erkrankung (Gomez-Pastrana et al. 1999).

Zu den indirekten Nachweismethoden zählen immunologische Testverfahren, wie der Tuberkulin-Hauttest (TST) und das Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA). In der Diagnostik spielen auch bildgebende Verfahren eine große Rolle, um tuberkulöse Herde in der Lunge, in Lymphknoten und anderen Organen zu detektieren.

Eine Tuberkuloseinfektion ist behandelbar. Hierzu wird eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten eingesetzt, die über einen Zeitraum von mehreren Monaten eingenommen werden muss (Schaberg et al. 2001).

## 1.2 Geschichte der Tuberkulose

Die ältesten Spuren einer Infektion durch *M. tuberculosis* beim Menschen wurden bei einem aus der westlichen Türkei stammenden 500.000 Jahre alten Fossil eines *Homo erectus* gefunden (Kappelman et al. 2008). Eine Infektion mit *M. tuberculosis* konnte in diesem Fall aber nur aufgrund typischer morphologischer Veränderungen vermutet werden (Nerlich & Lösch 2009).

Ähnliche Spuren wurden auch in Knochen, datiert auf das Paläolithikum und Neolithikum in Italien (ca. 4000 v. Chr.), Ägypten (3500-2650 v. Chr.) und Schweden (3200-2300 v. Chr.) gefunden (Hershkovitz et al. 2008).

Im Jahr 2008 gelang der molekulargenetische Nachweis von *M. tuberculosis* aus 9.000 Jahre alten menschlichen Knochen. Hierbei handelt es sich um den bisher ältesten Direktnachweis des Erregers. Hershkovitz et al. untersuchten Knochen zweier Individuen (Mutter und Tochter), die an der israelischen Mittelmeerküste gefunden worden waren. Sie zeigten, dass sich *M. tuberculosis* parallel zum *Homo erectus* entwickelt hat und nicht, wie bisher angenommen, zunächst mit Rindern entwickelte und dann den Wirt wechselte (Hershkovitz et al. 2008).

In der Antike beschrieb Hippocrates (ca. 460 v. Chr.), die von ihm als Schwindsucht oder Phtisis bezeichnete Krankheit, als eine hauptsächlich junge Menschen betreffende, in vielen Fällen tödlich endende Erkrankung (Daniel 2006).

Im 17. Jahrhundert ist ein epidemischer Ausbruch der Erkrankung in Europa dokumentiert. Die Epidemie fand ihren Gipfel im 18. Jahrhundert. Bereits im Jahr 1720 beschrieb Benjamin Marten die Krankheit als eine durch Mikroorganismen verursachte Infektion (Marten 1720).

Robert Koch identifizierte das *Mycobacterium tuberculosis* als Verursacher der Tuberkulose und erhielt hierfür im Jahr 1905 den Nobelpreis für Medizin (Koch 1882).

### **1.3 Epidemiologie**

Bis heute sterben weltweit Millionen Menschen an einer Infektion mit *M. tuberculosis*. Tuberkulose gehört zu den meist verbreiteten infektiösen Erkrankungen und ist hinter dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bzw. dem Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) die zweithäufigste Todesursache unter den Infektionskrankheiten (Venturini et al. 2014).

Im Jahr 2014 erkrankten weltweit 9,6 Millionen Menschen an Tuberkulose. Darunter befanden sich 1,2 Millionen HIV-Infizierte und 1 Million Kinder (WHO 2015).

Im Jahr 2013 lag die Rate der erfolgreich behandelten neu diagnostizierten Tuberkulose-Patienten bei 86%, aber es starben wiederum 1,5 Millionen Menschen im Jahr 2014 an der Infektionskrankheit. Dies entspricht einer Mortalität von knapp 15 Todesfällen pro 100.000 Einwohner. Das Ziel der WHO die Mortalität um 50% innerhalb der letzten 15 Jahre zu senken ist damit fast erreicht, denn im Jahr 1990 lag die Mortalität noch bei fast 30 Todesfällen pro 100.000 Einwohner.

Die meisten Tuberkulose-Krankheitsfälle traten 2014 in Südostasien und im westlichen Pazifik (58%) auf. Es folgen Afrika (28%), Indien (23%), Indonesien (10%) und China (10%). Die meisten Fälle mit multiresistenten Erregern (MDR-TB) traten 2012 in Indien, China und Russland auf (Melrose et al. 2015).

Das Infektionsepidemiologische Jahrbuch des Robert-Koch-Instituts verzeichnet für das Jahr 2015 insgesamt 5.865 mit *M. tuberculosis* infizierte Menschen in Deutschland. Das entspricht einer Inzidenz von 7,3 pro 100.000 Einwohner. Ein Jahr zuvor gab es weniger Neuerkrankungen (4.533 Fälle, Inzidenz 5,3 pro 100.000 Einwohner). Die Inzidenz ist somit insgesamt um 29% angestiegen (Gilsdorf 2015).

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts wurden im Jahr 2014 80% der Patienten in Deutschland erfolgreich behandelt, das heißt, es lag eine Heilung oder eine vollständig durchgeführte antituberkulöse Behandlung vor.

In Deutschland gab es im Jahr 2014 insgesamt 105 dokumentierte Todesfälle, was einer Letalität von 1,9% entspricht (Gilsdorf 2015).

Das Robert-Koch-Institut weist im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch aus dem Jahr 2015 eine weiter steigende Anzahl an Tuberkulose erkrankter Kinder hin. Dieser Trend ist bereits seit 2009 zu beobachten. Insgesamt gab es im Jahr 2015 196 Kinder unter 15 Jahren, die mit *M. tuberculosis* infiziert waren. Im Vorjahr lag die Anzahl bei 143. Die Inzidenz ist auf 1,8 pro 100.000 Kinder gestiegen. Die höchste Inzidenz war bei Kindern unter fünf Jahren und dabei besonders bei Kindern unter 12 Monaten zu finden. Es zeigt sich bei Patienten unter 25 Jahren eine sehr hohe Rate an erfolgreich behandelten Krankheitsfällen. Nur ein Patient verstarb an der Infektionskrankheit (Gilsdorf 2015).

Es wurde bereits in den letzten Infektiologischen Jahrbüchern des Robert Koch Instituts beschrieben, dass sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit ausländischer Staatsangehörigkeit die Erkrankungshäufigkeit deutlich höher ist, als bei deutschen Kindern. Ausländische Kinder erkrankten zehnmal häufiger an Tuberkulose als deutsche Kinder (Robert-Koch-Institut 2012). In NRW wurden 2015 insgesamt 1.271 Patienten gemeldet, die an Tuberkulose erkrankt waren (Kalhöfer 2015). Nach Angaben der Zentralstelle für die Überwachung von Infektionskrankheiten NRW erkrankten im Jahr 2014 insgesamt 43 Einwohner aus Düsseldorf an Tuberkulose. Dies entspricht einer Inzidenz von 7,18 pro 100.000 Einwohner (Zentralstelle für die Überwachung von Infektionskrankheiten NRW, Infektionsjahresbericht 2014, [https://www.lzg.nrw.de/inf\\_schutz/meldewesen/infektionsberichte/jahresbericht2014/index.html](https://www.lzg.nrw.de/inf_schutz/meldewesen/infektionsberichte/jahresbericht2014/index.html), 17.01.2017)

#### **1.4 Tuberkuloseerkrankung**

Das *M. tuberculosis* wird mit weiteren Mykobakterien zum *Mycobacterium tuberculosis Komplex* gezählt. Zu den humanpathogenen Mykobakterien dieser Gruppe zählen *M. tuberculosis*, *M. canettii*, *M. africanum*, *M. bovis* und *M. microtii* (Forrellad et al. 2013).

Mykobakterien sind unbewegliche Stäbchenbakterien, deren Zellwand den gleichen Aufbau besitzt wie die Wand grampositiver Bakterien. Aufgrund des hohen Lipidanteils (Mykolsäure, Mykoside, Phospholipide) ist die Zellwand nur mit besonderen Färbetechniken (Ziehl-Neelsen, Kinyoun, Fluorochrom) anfärbbar und lässt sich selbst durch Säuren nicht wieder entfärben (säurefeste Stäbchenbakterien) (Barksdale & Kim 1977).

Der hohe Lipid- und Wachsanteil bedingt, dass die Bakterien gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen unempfindlich sind. Sie wachsen nur in einer aeroben Umgebung (Brennan & Nikaido 1995). Die Verdopplungszeit beträgt bis zu 24 Stunden und sichtbare Kolonien auf dem Nährmedium sind frühestens nach zwei bis drei Wochen makroskopisch sichtbar. Bei einer geringen Bakterienanzahl kann dies aber auch bis zu acht Wochen dauern (Brinkmann et al. 2012).

Die Übertragung der Mykobakterien erfolgt in der Regel aerogen über eine Tröpfcheninfektion.

Nach Inhalation werden die Erreger von Alveolarmakrophagen phagozytiert. Durch den besonderen Zellwandaufbau kann das Mykobakterium im Makrophagen überleben und sich intrazellulär vermehren. Die Makrophagen transportieren die Erreger in regionale Lymphknoten. Nach durchschnittlich vier bis zwölf Wochen bildet sich als Ergebnis dieser primären Infektion mit Lymphknotenbeteiligung der sogenannte Primärkomplex.

Neben der Beteiligung der regionalen Lymphknoten kann es bereits im Stadium der Primärinfektion zu einer hämatogenen Verbreitung des Erregers kommen. Während dieser Phase verläuft die Infektion meist symptomfrei.

Typischerweise können zu diesem Zeitpunkt sogenannte Tuberkulome, also tuberkulöse Granulome, entstehen (bspw. in der Lunge oder in den beteiligten Lymphknoten). Hierbei werden verschmolzene mehrkernige Makrophagen, sogenannte Langhans-Riesenzellen, von Epitheloidzellen, Lymphozyten, Plasmazellen, Fibroblasten und Makrophagen umhüllt. Mikroskopisch zeigt sich eine zentral verkäsende Nekrose innerhalb des Granuloms (Brinkmann et al. 2012).

In 90% der Fälle heilt diese Läsion beim erwachsenen und immunkompetenten Patienten ab, kalzifiziert im Verlauf und geht in eine stabil latente Phase über. Im Röntgenbild des Thorax ist dann ein nach A. Ghon benannter Ghon-Komplex erkennbar (Brinkmann et al. 2012). Innerhalb dieser Struktur können vitale virulente Mykobakterien noch über einen langen Zeitraum persistieren (Skevaki & Kafetzis 2005).

Kommt es direkt nach Erstinfektion zu einer Manifestation der Erkrankung, spricht man von einer Primärtuberkulose, die im Falle einer Lungenmanifestation mit den für Tuberkulose typischen Symptomen Husten, Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Lymphknotenschwellung einhergeht. Ob es zu einer Progression der Primärinfektion kommt, hängt von einigen Faktoren ab: u.a. Alter, Ernährungszustand, Begleiterkrankungen und Immunstatus des Patienten.

Kinder sind allgemein einem höheren Risiko ausgesetzt, eine aktive Infektion zu entwickeln (Beyers 1997), da vor allem Kleinkinder unter zwei Jahren noch ein unausgereiftes Immunsystem besitzen (Marais et al. 2004). Kinder unter zwei Jahren haben das größte Risiko, eine aktive Form der Erkrankung zu entwickeln (24-43%) (Nelson & Wells 2004). Hierbei sind vor allem Säuglinge unter einem Jahr gefährdet an disseminierten Formen oder an einer tuberkulösen Meningitis zu erkranken. Beides sind schwere und komplikationsreiche Verlaufsform der Tuberkulose (Schaaf et al. 1993).

Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht außerdem bei Kindern mit primären und sekundären Immundefekten, sowie bei Kindern unter immunsuppressiver Therapie, zum Beispiel mit Tumornekrosefaktor-alpha Antagonisten (Solovic et al. 2010).

Wie in Tabelle 1 gezeigt, liegt das Risiko, an einer aktiven Form der Tuberkulose zu erkranken, in der Altersgruppe der 5-10-jährigen Kinder am niedrigsten und steigt dann bei den Kindern über 10 Jahren wieder an. Im Vergleich zu Kindern erkranken nur 5 bis 10 % der Erwachsenen an einer aktiven Tuberkulose (Nelson & Wells 2004).

**Tabelle 1: Anteil aktiver Tuberkulose-Formen nach einer Infektion (Marais et al. 2004)**

<b>Alter</b>	<b>Keine aktive Tuberkulose</b>	<b>Pulmonale Tuberkulose</b>	<b>Tuberkulöse Meningitis oder Miliar-Tuberkulose</b>
< 1 Jahr	50 %	30-40%	10-20%
1-2 Jahre	70-80%	10-20%	2-5%
2-5 Jahre	95%	5%	0-5%
5-10 Jahre	98%	2%	< 0,5%
> 10 Jahre	80-90%	10-20%	< 0,5%

Wird ein latenter Herd im Verlauf reaktiviert folgt eine Sekundärinfektion: eine aktive, symptomatische Erkrankung. Hierbei kommt es aufgrund einer Immunschwäche des Organismus, zum Beispiel in Folge einer HIV-Infektion oder einer immunsuppressiven Therapie zur Ausbreitung des Erregers. Es können einzelne Organe infiziert werden, es kann jedoch auch zu einer disseminierten Infektion, einer sogenannten Miliartuberkulose, kommen.

Die Tuberkulose wird in eine offene und geschlossene Form unterteilt. Bei einer offenen Tuberkulose brechen pulmonale Tuberkuloseherde in luftführende Lungenstrukturen ein und die Erreger werden über die Ausatmung in die Umgebung gebracht. Dies geschieht beim Sprechen, Lachen, aber vor allem bei starkem, kräftigem Husten. Eine Übertragung über jegliche Körperflüssigkeiten (Blut, Urin, Stuhl, Eiter), die aus infizierten Organen stammen ist möglich, aber sehr selten.

Vor allem in der Pädiatrie, aber auch in der Erwachsenenheilkunde wird zwischen einer pulmonalen und extrapulmonalen Erkrankung unterschieden (Wiseman et al. 2012). Die Diagnose der Erkrankung stellt aber vor allem bei Kindern oft eine Herausforderung dar. Besonders Kinder unter sechs Jahren präsentieren häufig sehr unspezifische Symptome, die zu zahlreichen Differentialdiagnosen führen und so die Diagnosestellung hinauszögern. Zudem ist selbst bei Verdacht auf eine Tuberkuloseinfektion der Nachweis des Erregers aufgrund niedriger Erregerlast und geringer Immunreaktionen im Vergleich zum erwachsenen Patienten erschwert.

### **1.5 Bacillus Calmette Guérin (BCG)**

Der bislang einzige etablierte Impfstoff gegen Tuberkulose ist Bacillus-Calmette-Guérin, kurz BCG. BCG ist ein von den Franzosen Albert Calmette und Camille Guérin entwickelter Lebendimpfstoff, der aus abgeschwächten *M.bovis* gewonnen wird (Weiner & Kaufmann 2014).

Die erste erfolgreiche Gabe des Impfstoffs erfolgte im Jahr 1921 in Paris an ein Neugeborenes, dessen Mutter einige Stunden nach der Geburt an Tuberkulose verstorben war. Die Verabreichung des Lebendimpfstoffes erfolgte zunächst oral und in den darauffolgenden Jahren dann als subkutane und kutane Injektion (Luca & Mihaescu 2013). Heute erfolgt die Impfung intrakutan.

Ursprünglich war der Impfstoff mit der Intention entwickelt worden, schwere Tuberkuloseverläufe bei Säuglingen und Kleinkindern zu verhindern.

Bis heute sind etwa 4 Milliarden Menschen weltweit mit BCG geimpft worden (Weiner & Kaufmann 2014). Durchschnittlich liegt die präventive Wirkung des Impfstoffs jedoch nur bei 50% (Detjen & Magdorf 2009). Die Impfung bietet einen signifikanten Schutz vor schweren Verlaufsformen der Tuberkulose, wie einer disseminierten oder meningealen Erkrankung. Es besteht jedoch kein zuverlässiger Schutz für Jugendliche und Erwachsene, an einer pulmonalen Tuberkulose zu erkranken (Ottenhoff & Kaufmann 2012). Neue, noch nicht zugelassene Impfstoffe befinden sich noch in der klinischen Erprobungsphase (Brinkmann et al. 2012). Kaufmann et al. prüften in einer im Jahr 2012 veröffentlichten Studie den rekombinanten BCG Impfstoff VPM1002, der nun auch in einer Phase 2 Studie an Neugeborenen in Südafrika zur Anwendung kommt. Die Studien zeigen, dass VPM1002 eine breitere Aktivierung der Immunantwort bewirkt. Außerdem sind bislang keine schweren Nebenwirkungen aufgetreten. Somit stellt VPM1002 den aktuell am weitesten fortgeschrittenen Tuberkulose-Lebendimpfstoff dar (Grode et al. 2013).

Seit 1998 wird die BCG-Impfung von der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut für Deutschland aufgrund einer ungünstigen Risiko-Nutzen-Analyse nicht mehr empfohlen (Robert-Koch-Institut 2013a). Die WHO empfiehlt die postnatale Impfung von Kindern nur für Länder mit einer hohen Tuberkuloseinzidenz (Detjen & Magdorf 2009).

## **1.6 Diagnostik**

### **1.6.1 Anamnese**

Die Diagnose einer Tuberkulose beim Kind stellt für den behandelnden Arzt in vielen Fällen eine Herausforderung dar. Die Symptome des Patienten sind oftmals unspezifisch.

Anamnestisch sollten die auf Tuberkulose hinweisenden Symptome Husten, Gewichtsverlust und Nachtschweiß erfragt werden. Alle drei Symptome kommen sowohl bei erwachsenen Patienten als auch in der Pädiatrie häufig vor, sind aber sehr unspezifisch.

Bei Kindern kommt es am häufigsten nach Kontakt zu einer erkrankten Person zu einer Infektion (Dielet al. 2011). Die pränatale Infektion ist selten, aber möglich (Bate et al. 1986).

Neben der Infektionsanamnese sollte also nach stattgefundenem Kontakt zu einer bekannten oder möglicherweise infizierten Person gefragt werden.

Mit Hilfe der in Tabelle 2 aufgelisteten Fragen kann die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Tests abgeschätzt werden. Wenn eine oder mehrere Fragen bejaht werden können, sollte eine weitere Diagnostik stattfinden. Dieser standardisierte Fragenkatalog zeigt einen negativen prädiktiven Wert von 99,8% (Magdorf & Detjen 2008) und bezüglich weiterer Diagnostik zeigt sich eine Sensitivität und Spezifität von mehr als 85% (Brinkmann et al. 2012)

**Tabelle 2: Fragenkatalog zur Identifikation pädiatrischer Patienten, die diagnostisch weiterer Abklärung bedürfen (Magdorf & Detjen 2008)**

1.	Hat ihr Kind Kontakt mit einer mit Tuberkulose erkrankten Person gehabt?
2.	Ist ihr Kind oder ein Familienmitglied in den letzten zwei Jahren in ein Land mit hoher Tuberkuloseinzidenz gereist oder hat sich dort für längere Zeit aufgehalten?
3.	Steht ihr Kind in regelmäßigem Kontakt mit Personen mit erhöhtem Tuberkulose-Risiko (z.B. Obdachlose, Drogenkonsumenten)?
4.	Leidet ihr Kind an einem Immundefekt, bzw. an HIV?

## 1.6.2 Immunologie

### 1.6.2.1 Tuberkulin-Hauttest

Beim Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux wird ein standardisiertes Proteingemisch aus avitalen Tuberkuloseerregern intrakutan in den Unterarm injiziert. Eine Immunreaktion vom verzögerten Typ, bei der T-Lymphozyten auf Antigene von *M. tuberculosis* reagieren, führt dabei zu einer Hautreaktion mit Rötung und Induration. Der Indurationsdurchmesser wird nach 72 Stunden abgelesen. In Deutschland wird hierfür seit 2005 das in Dänemark produzierte Antigengemisch Tuberkulin PPD RT 23 verwendet. Vor 2005 wurde zusätzlich der GT-10 Test genutzt (Hauer et al. 2006).

Je nach Immunstatus und Risikofaktoren, die der Patient besitzt, gelten unterschiedliche Grenzen, ab wann ein Indurationsdurchmesser als positive Reaktion zu werten ist. Brinkmann et al. sowie die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie zeigen Cut-Offs für jeweils drei verschiedene Risikopopulationen auf, bei denen ein Indurationsdurchmesser als positiv und somit interventionsbedürftig zu bewerten ist (Brinkmann et al. 2012). Tabelle 3 zeigt die Indurationsdurchmesser für die jeweilige Risikogruppe auf.

**Tabelle 3: Positiver Tuberkulin-Hauttest in Abhängigkeit von Risikofaktoren (Brinkmann et al. 2012)**

Risikofaktoren	Risiko	Indurationsdurchmesser positiv
- Z.n. BCG Impfung - Kinder > 4 Jahre	Niedrig	> 15 mm
- Häufiger Kontakt mit Risikopopulationen - Tuberkulinkonversion in den letzten 2 Jahren - Kinder < 4 Jahre	Mittel	> 10 mm
- Kontakt zu infektiöser Person - Immundefekt, Immunsuppression	Hoch	> 5 mm

Die Population mit dem höchsten Risiko an Tuberkulose erkrankt zu sein sind Patienten mit stattgefundenem Kontakt zu einer infektiösen Person, sowie Patienten mit Immundefekten oder unter immunsuppressiver Therapie. Hierbei gilt ein Indurationsdurchmesser ab 5 mm als positiv.

Eine Induration ab 10 mm gilt bei Patienten als positiv, die häufigen Kontakt zu Risikopopulationen (Asylbewerber oder Obdachlose) haben, bei Patienten mit einer dokumentierten Tuberkulin-Konversion innerhalb der letzten zwei Jahre und bei Kindern unter 4 Jahren ohne stattgefundenen Kontakt zu einer infizierten Person. Bei Kindern unter 4 Jahren ist davon auszugehen, dass das Immunsystem noch nicht dem eines Erwachsenen entspricht, weshalb hier ein Indurationsdurchmesser von 10 mm ausreicht.

Bei Kindern, die mit dem BCG- Impfstoff geimpft wurden, sowie bei Kindern älter als 4 Jahre ohne Kontakt zu einer mit Tuberkulose infizierten Person gilt ein Indurationsdurchmesser ab 15 mm als positiv (Brinkmann et al. 2012).

Bei BCG-geimpften Personen kann es zu einem falsch-positiven Ergebnis kommen. Dies kann auch bei Patienten, die an einer atypischen Mykobakteriose leiden, aufgrund von Kreuzreaktionen vorkommen.

Falsch negative Ergebnisse können bei folgenden Patientengruppen auftreten: Patienten mit zellulären Immundefekten oder unter Immunsuppression, Patienten höheren Lebensalters (> 50 Jahre), Patienten mit schweren konsumierenden Erkrankungen, Patienten, die in den letzten 6 Wochen eine Lebendimpfung erhalten haben, Patienten mit akuten oder zurückliegenden schweren viralen Infektionen, Patienten mit einem fulminanten Verlauf der Tuberkulose, sowie Sarkoidose Patienten. Aufgrund einer anergischen Reaktionslage kommt es hier zu keiner sichtbaren Hautreaktion (Diel et al. 2011).

Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung von Tuberkulose hat im Jahr 2011 Zahlen zur Sensitivität des Tuberkulin-Hauttests bei Kindern veröffentlicht. Hierbei wurden die ermittelten Sensitivitäten aus sieben verschiedenen Studien aus den Jahren 2007 bis 2009 gemittelt. Für den Tuberkulin-Hauttest in der Diagnostik der pädiatrischen Tuberkulose ergab sich eine gemittelte Sensitivität von 84,9% (Diel et al. 2011).

Mandalakas et al. ermittelten in einer Metaanalyse zu Sensitivität und Spezifität immunologischer Testverfahren bei Kinder im Jahr 2011 für den Tuberkulin-Hauttest eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 85% (Mandalakas et al. 2011).

### **1.6.2.2 Interferon-Gamma-Release-Assay**

Beim Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA) wird die Interferon- $\gamma$ -Sekretion von T-Effektorzellen *in vitro* nachgewiesen, die mit spezifischen Antigenen für *M. tuberculosis* stimuliert wurden. Hierbei werden die für *M. tuberculosis* spezifischen Antigene ESAT-6 (early secretory antigenic target-6), CFP-10 (culture filtrate protein-10) und TB7.7 (tuberculosis 7.7 antigens) genutzt, die auf der RD-1 Region des Genoms von *M. tuberculosis* codiert sind (Kim et al. 2012). Mit Hilfe des IGRA kann also zwischen einer Infektion mit *M. tuberculosis* und nicht tuberkulösen Mykobakterien unterschieden werden (Brinkmann et al. 2012).

Derzeit sind in Europa zwei verschiedene Testverfahren zugelassen. Hierzu zählen der Quanti-FERON-TB®Gold In-tube und der T-SPOT.TB®.

IGRAs haben eine hohe Spezifität und Sensitivität. Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung von Tuberkulose hat im Jahr 2011 mit Hilfe von sieben verschiedenen Studien die Sensitivität von IGRAs in der Diagnostik der pädiatrischen Tuberkulose berechnet. Hierbei ergab sich eine gemittelte Sensitivität von 84,6% (Diel et al. 2011).

Mandalakas et al. berechneten im Jahr 2011 mit Hilfe einer Metaanalyse zur Sensitivität und Spezifität immunologischer Testverfahren bei Kindern für den QuantiFERON-Tb Test eine

Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 91%. Der T-SPOT.TB zeigte hierbei eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 94% (Mandalakas et al. 2011).

Sowohl der Tuberkulin-Hauttest als auch das Interferon-Gamma-Release-Assay sind nicht in der Lage, zwischen einer aktiven und einer latenten Infektion zu unterscheiden und können daher den mikrobiologischen Nachweis säurefester Stäbchen unter dem Mikroskop oder in der Kultur nicht ersetzen (Marais & Pai 2007). Außerdem können beide Testverfahren bei Kindern mit Immundefekten, unter immunsuppressiver Therapie, bei viralen Infektionen sowie nach einer Lebendimpfung falsch negativ ausfallen (Brinkmann et al. 2012). Da das Interferon-Gamma-Release-Assay im Gegensatz zum Tuberkulin-Hauttest mit spezifischen *M. tuberculosis* Antigenen arbeitet kommt es jedoch selten zu Kreuzreaktionen bei atypischen Mykobakterien (Hermansen et al. 2014).

### **1.6.3 Mikrobiologie**

In Deutschland werden zur Färbung der Präparate, die lichtmikroskopisch untersucht werden, die Färbetechnik nach Ziehl-Neelsen und Kinyoun-Färbungen verwendet. Für die fluoreszenzmikroskopische Darstellung der Mykobakterien wird das Präparat mit einer Auramin-Färbung präpariert. Diese Technik ist jedoch in Deutschland nicht sehr verbreitet.

Der mikroskopische Nachweis von Mykobakterien ist ein rasch verfügbares diagnostisches Verfahren, das vor allem für die Untersuchung von Sputum geeignet ist. Um ein positives Ergebnis zu erzielen ist eine Anzahl von  $10^3$  bis  $10^4$  Keimen/ml notwendig. Ein positives Ergebnis lässt eine Aussage über das Vorhandensein von Mykobakterien zu. Eine Differenzierung zwischen Tuberkuloseerregenden und atypischen Mykobakterien ist bei der mikroskopischen Untersuchung nicht möglich.

Die histologische Untersuchung von Gewebeproben kann durch die Darstellung eines tuberkulösen Granuloms ebenfalls zur Diagnose einer Tuberkulose führen.

#### **1.6.3.1 Kultur und Resistenztestung**

Der diagnostische Goldstandard zur Verifizierung einer Tuberkuloseinfektion ist der kulturelle Nachweis von *M. tuberculosis* (Marais & Pai 2007). Hierbei beträgt die Spezifität 85,5% und die Sensitivität liegt bei 92,6%. Zu beachten ist, dass diese Zahlen je nach Kulturmedium (Flüssig- oder Festmedium) und Sputumprobe schwanken. Für pädiatrische Patienten gibt es hinsichtlich Spezifität und Sensitivität des kulturellen Nachweises eine Vielzahl von Untersuchungen. Demnach schwankt die Sensitivität zwischen 10 und 88,6% (Cuevas et al. 2012).

Tuberkulosebakterien sind langsam wachsende Bakterien, die sich im Abstand von 18 bis 20 Stunden teilen. Auf festen Nährböden sind Kolonien frühestens nach 3 bis 4 Wochen zu erkennen. Im Flüssigkulturmedium wachsen die Bakterien schneller und die durchschnittliche Nachweiszeit liegt hier bei 2 Wochen (Brinkmann et al. 2012).

Zur Überprüfung von Resistenzen der Tuberkulosebakterien gegenüber Antibiotika wird das Wachstum der Bakterien in Anwesenheit der verschiedenen Medikamente beobachtet (Rüsch-Gerdes & Hillemann 2008).

Um eine pulmonale Manifestation der Erkrankung zu diagnostizieren und die Erreger gleichzeitig auf Resistenzen testen zu können, wird eine Sputumprobe des Patienten gewonnen. Für den Fall, dass der Patient nicht in der Lage ist, ausreichend Sputum zu produzieren gibt es die Möglichkeit

Sputum zu induzieren oder eine bronchoalveoläre oder gastrale Lavage durchzuführen, um an Proben zu gelangen (Brown et al. 2007).

Beim erwachsenen Patienten gelingt der mikrobiologische Nachweis einer Lungentuberkulose meist aus dem Sputum. Bei pädiatrischen Patienten ist dies selten möglich. Besonders bei sehr jungen Patienten ist die Gewinnung des Sputums problematisch, weil sie nicht in der Lage sind, selbstständig Sputum auszuhusten. Erschwerend hinzu kommt außerdem die dabei geringe Ausbeute und die niedrige Anzahl an Bakterien (Osborne 1995).

Marais et. al zeigten in einer in Kapstadt durchgeführten Untersuchung im Jahr 2006, dass in Sputum-Untersuchungen von infizierten pädiatrischen Patienten nur in 10 bis 15% der Fälle Mykobakterien kulturell zu finden waren (Marais, Gie, Hesselring, et al. 2006). In der Pädiatrie kann deshalb auf invasive Eingriffe und Biopsien zur Gewinnung von Gewebeproben oftmals nicht verzichtet werden, um die Diagnose zu sichern.

Zar et al. konnten im Jahr 2005 mit einer in Kapstadt durchgeführten Studie zeigen, dass der Nachweis von *M. tuberculosis* auch bei Säuglingen und Kleinkindern aus dem Sputum möglich ist. Die Ausbeute einer einzigen induzierten Sputumprobe erbrachte ein besseres Ergebnis als drei mit der gastralen Lavage gewonnene Proben (66% versus 64%) (Zar et al. 2005).

Bei Kindern mit dem Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis wird zur Diagnosesicherung eine Lumbalpunktion durchgeführt. Im Liquorpunktat zeigt sich die für Tuberkulose typische Konstellation aus Pleozytose, erhöhtem Liquoreiweiß und erniedrigter Liquorglukose (Brinkmann et al. 2012). Aufgrund des Zeitfaktors spielen klinische und anamnestische Befunde eine große Rolle in der Indikationsstellung einer antituberkulösen Therapie. Der kulturelle Nachweis bestätigt die Diagnose im Verlauf und ermöglicht eine Anpassung der medikamentösen Therapie.

### **1.6.3.2 Nukleinsäure-Amplifikationstechniken**

Ein schneller Nachweis von Mykobakterien gelingt mit Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT), zum Beispiel mit Hilfe der PCR. Das Ergebnis der PCR liegt bereits nach wenigen Stunden vor (Perez-Velez & Marais 2012). Gomez-Pastrana et al. untersuchten in einer Studie mit 117 pädiatrischen Patienten mit Verdacht auf eine pulmonale Tuberkulose die Spezifität und Sensitivität der PCR. Die Sensitivität der PCR bei Kindern mit einer aktiven Tuberkulose lag zwischen 56,8% und 61,3%, die Spezifität bei 93,8% (Gomez-Pastrana et al. 1999).

Seit 2004 steht mit dem GeneXpert® MTB/RIF (*Mycobacterium tuberculosis*/Rifampicin) System ein Verfahren in der Diagnostik der Tuberkulose zur Verfügung, das neben der Detektion von *M. tuberculosis* DNA gleichzeitig eine Rifampicin-Resistenztestung durchführt. Die Durchführung dieses Testverfahrens dauert weniger als zwei Stunden (Helb et al. 2010). Hierbei wurde ein vollautomatisiertes Verfahren geschaffen, das es Ländern mit hoher Tuberkulose-Inzidenz ermöglicht, innerhalb von zwei Stunden neben dem molekulargenetischen Nachweis von *M. tuberculosis* auch eine Rifampicin-Resistenz des Erregers zu detektieren.

Boehme et al. untersuchten in einer kontrollierten klinischen Studie mit 1.730 erwachsenen Patienten die Sensitivität und Spezifität dieses neuen diagnostischen Verfahrens. Die Sensitivität des GeneXpert® MTB/RIF lag bei Patienten mit kulturell bestätigter Tuberkulose bei 92,2%. Bei Patienten mit einer mikroskopisch sowie kulturell gesicherten Infektion ergab sich eine Sensitivität des GeneXpert® MTB/RIF von 98,2%. Für die Rifampicin-Resistenzbestimmung ergab sich eine Sensitivität von 99,1% und eine Spezifität von 100% (Boehme & Nabeta 2010).

#### **1.6.4 Bildgebende diagnostische Verfahren**

Die bildgebende Diagnostik gehört sowohl in der Erwachsenenmedizin als auch in der Pädiatrie zu den diagnostischen Standardverfahren zum Nachweis einer Tuberkulose. Bei pädiatrischen Patienten mit tuberkuloseverdächtigen Symptomen kann ein erfahrener Radiologe anhand der Röntgenaufnahmen vom Thorax in der Regel eine Diagnose stellen (Marais, Gie, Schaaf, et al. 2006). Eine Vergleichsstudie von Piccazzo et al. zeigte für die Röntgenuntersuchung des Thorax als Methode zur Diagnostik einer thorakalen Tuberkuloseinfektion eine Sensitivität von 73-79% und eine Spezifität von 60-63% (Piccazzo et al. 2014).

Bei Verdacht auf eine Tuberkulose, also bei positivem Tuberkulin-Hauttest und/oder IGRA, sollten Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen erfolgen. Nachweise eines Primärkomplexes, einer Hiluslymphknotenvergrößerung oder einer hilären Lymphadenopathie geben deutliche Hinweise für eine Infektion mit *M. tuberculosis* (Brinkmann et al. 2012).

Die höchste Sensitivität zur Detektion einer hilären Lymphadenopathie und oder einer frühen Kavernenbildung bietet die Computertomographie (Marais et al. 2005). Bei pädiatrischen Patienten hat eine einfache Röntgen-Thorax-Untersuchung zur Detektion einer mediastinalen Lymphadenopathie eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 59% (Piccazzo et al. 2014).

Hinweisend auf die Erkrankung können außerdem ein einseitiger Pleuraerguss oder eine Dystelektase durch Lymphknotenkompression eines Bronchus sein (Gie 2003). Erschwert wird die Interpretation des radiologischen Befunds bei HIV-infizierten Kindern. Hier können bakterielle Pneumonien, lymphozytäre interstitielle Pneumonien, Bronchiektasien und pulmonale Kaposi-Sarkome einen Befall der Lunge mit Mykobakterien verdecken oder durch Anergie keine radiologischen Veränderungen zu finden sein (Marais et al. 2007).

#### **1.6.5 Scores**

Zur Abschätzung und Stratifizierung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten werden Scoring-Systeme angewendet, die in der klinischen Anwendung die Diagnostik vereinfachen, beschleunigen, effizient gestalten oder standardisieren sollen.

Um eine Erkrankungswahrscheinlichkeit abzubilden werden klinische Kriterien gesucht, die in unterschiedlicher Wertung zu einer Endpunktzahl führen, die eine Aussage darüber macht, ob ein Patient erkrankt oder gesund ist. Vielfach genutzte, präzise und valide Scores können im klinischen Alltag zu einer schnellen, kostengünstigen Entscheidung und zum raschen Beginn der Therapie führen.

Für die klinische Diagnosestellung einer Infektion mit *M. tuberculosis* sind verschiedene Scores entwickelt worden. In dieser Arbeit werden drei verschiedene Scores beschrieben und auf das untersuchte Patientenkollektiv angewendet. Hierbei handelt es sich um den Kenneth Jones Score aus dem Jahr 1969 (Stegen et al. 1969), den Keith Edwards Score aus dem Jahr 1987 (Edwards 1987) und den Ghidey und Habte Score aus dem Jahr 1983 (Ghidey & Habte 1983). Nähere Erläuterungen finden sich unter 2.2 Methoden.

### **1.7 Therapie der Tuberkulose**

#### **1.7.1 Historie der antituberkulösen Therapie**

Mit der richtigen Medikation ist Tuberkulose heute therapierbar. Bis zum 18. Jahrhundert bestand die Therapie der Schwindsucht noch aus speziellen Diäten, Milch, Ruhekuren, Bädern,

Öleinreibungen und Reisen in südliche Länder. 1856 erklärte Hermann Brehmer in seiner Dissertation „Die Gesetze und die Heilbarkeit der chronischen Lungentuberkulose“ die Tuberkulose erstmals für heilbar. An sogenannten „immunen Orten“ sollten an Tuberkulose erkrankte Menschen geheilt werden. Diese Orte waren Städte, in deren Bevölkerungen es keine oder nur wenig Tuberkulosefälle gab. Die Freiluft-Liegekur in diesen Orten wurde kombiniert mit einer sehr disziplinierten Lebensweise. Dies war die Standardtherapie der Tuberkulose vom Ende des 19. Jahrhunderts bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts (Daniel 2006).

Selman Waksman führte 1944 erstmals die antibiotische Therapie mit Streptomycin ein (Daniel 2006) und fast zeitgleich wurde mit Paraaminosalicylsäure ein weiteres antituberkulöses Medikament entdeckt (Bloom & Murray 1992). Zunächst erzielte die antibiotische Behandlung große Erfolge, die dann aber durch zunehmende Resistenzentwicklung sowohl gegen Streptomycin als auch gegen Paraaminosalicylsäure abgeschwächt wurden. Im Jahr 1948 zeigte sich, dass eine Kombination beider Antibiotika der Resistenzentwicklung entgegenwirken konnte. Im Jahr 1952 folgte Isoniazid als drittes antituberkulöses Medikament und wurde in Kombination mit Streptomycin zur Standardtherapie. In den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts fanden Ethambutol und Rifampicin ihren Einsatz in der Therapie der Tuberkulose (Fox et al. 1999). Im Jahr 1970 konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit deutlich erhöht wird, wenn ein drittes Medikament (Rifampicin oder Pyrazinamid) hinzugegeben wird. Ein weiterer Vorteil der 3-fach-Therapie lag in der kürzeren Behandlungsdauer von sechs Monaten (Fox et al. 1999).

Im Folgenden werden die First-Line-Präparate, die in der Therapie einer Tuberkuloseerkrankung angewendet werden näher beschrieben.

## **1.7.2 Antituberkulostatika**

### **1.7.2.1 Isoniazid**

Isoniazid (I) ist ein bakterizides Antibiotikum, das seit 1952 als Antituberkulostatikum verwendet wird. Isoniazid wird im Bakterium zum Isonicotinsäure-Radikal umgewandelt und hemmt die Mykolsäuresynthese des Bakteriums (Timmins et al. 2004). Isoniazid wird nahezu vollständig resorbiert, diffundiert schnell ins Gewebe und kann auch die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazenta passieren (Schaberg et al. 2001). Als Nebenwirkung kann bei 5 bis 10 % der Patienten eine asymptomatische vorübergehende Erhöhung der Leberwerte auftreten. Sehr selten (< 0,1 %) kommt es zu schweren Hepatitiden. Außerdem kann Isoniazid eine periphere Neuropathie hervorrufen (Brinkmann et al. 2012).

### **1.7.2.2 Rifampicin**

Rifampicin (R) wirkt bakterizid, indem es die bakterielle DNA-abhängige RNA-Polymerase hemmt und so die Transkription verhindert (Campbell et al. 2001). Die Resorption von Rifampicin erfolgt fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt. Es diffundiert wie Isoniazid schnell ins Gewebe. Der Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke und in den fetalen Kreislauf gelingt weniger gut als bei Isoniazid (Schaberg et al. 2001). Bei Rifampicin ist als Nebenwirkung eine Orangefärbung der Körperflüssigkeiten zu beobachten. Außerdem sollte eine regelmäßige Kontrolle der Transaminasen erfolgen, um eine mögliche akute Hepatopathie, die bei 0,5% der Patienten und meist zu Beginn der Therapie einsetzt, nicht zu übersehen (DGPI, 2013).

### **1.7.2.3 Pyrazinamid**

Pyrazinamid (Z) ist ein bakterizides Tuberkulostatikum, dessen Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Es wirkt nicht gegen *M. bovis* (Zhang & Mitchison 2003). Die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt ist fast vollständig und sowohl die Diffusion ins Gewebe als auch die Penetration der Blut-Hirn-Schranke erfolgt schnell (Schaberg et al. 2001). Pyrazinamid kann besonders zu Beginn der Therapie bei circa 0,5% der Patienten zu einer akuten Hepatitis führen, weshalb die Transaminasen kontrolliert werden müssen (Detjen & Magdorf 2009). Bei Therapiebeginn können außerdem eine asymptomatische und nicht therapiebedürftige Hyperurikämie und Arthralgien auftreten (Brinkmann et al. 2012).

### **1.7.2.4 Streptomycin**

Streptomycin (S) ist ein bakterizides Aminoglykosid-Antibiotikum, das die Vermehrung des Bakteriums durch Hemmung der Translation verhindert (Singh & Mitchison 1954). Streptomycin muss im Gegensatz zu den anderen First-Line Medikamenten parenteral gegeben werden. Auch die Diffusionsfähigkeit ins Gewebe ist weniger gut. Die Blut-Hirn-Schranke kann nur bei entzündeten Hirnhäuten passiert werden. Den fetalen Kreislauf erreicht Streptomycin über die Plazenta. Aufgrund der potenziellen Oto- und Nephrotoxizität sollte der Streptomycin-Spiegel regelmäßig kontrolliert werden. Vor, während und nach der Behandlung sollte eine Hörtestung erfolgen (Schaberg et al. 2001). Laut WHO zählt Streptomycin mittlerweile nicht mehr zu den Erstrang-Medikamenten in der antituberkulösen Behandlung pädiatrischer Patienten (Perez-Velez 2012).

### **1.7.2.5 Ethambutol**

Ethambutol (E) wirkt abhängig von seiner Konzentration bakteriostatisch oder bakterizid. Es hemmt die Synthese von Arabinogalactanen, Arabinomannanen und Peptidoglykanen und verhindert dadurch den normalen Aufbau der Zellwand des Bakteriums (Yendapally & Lee 2008). Ethambutol wird zu 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Diffusion ins Gewebe gelingt gut und das Antibiotikum ist plazentagängig. Die Blut-Hirn-Schranke kann nur bei entzündeten Hirnhäuten überwunden werden (Schaberg et al. 2001). Ethambutol kann eine Optikusneuritis verursachen, weshalb während der Behandlung monatliche Kontrollen beim Augenarzt indiziert sind (Detjen & Magdorf 2009).

### **1.7.2.6 Reservemedikamente**

Neben den Erstrang-Medikamenten gibt es zahlreiche Reservemedikamente, die bei Unverträglichkeiten oder Resistenzen eingesetzt werden. Hierzu gehören Protionamid, Amikacin, Kanamycin, Capreomycin, Terizidon, Ofloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Rifabutin, Paraaminosalicylsäure, Thioacetazon und Clofazimin (Schaberg et al. 2001).

### **1.7.2.7 Kombinationstherapie**

Dass ein einziges Medikament für die Therapie der Tuberkulose nicht ausreicht, wurde bereits in Studien im Jahr 1948 gezeigt (Fox et al. 1999). Mitchinson et al. beschrieben im Jahr 1965, dass die alleinige Therapie mit Streptomycin die Selektion resistenter Bakterienstämme begünstigt (Mitchison 1965). Dass die Resistenzentwicklung bereits bei einer Kombination aus zwei verschiedenen Medikamenten gesenkt werden konnte, zeigte sich nach der Einführung von zwei weiteren antituberkulösen Medikamenten (Paraaminosalizylsäure und Isoniazid) (Fox et al. 1999).

Da Bakterienstämme mit mehreren Resistenzen nur sehr selten vorkommen, wurde die 3-fach-Therapie als Initialtherapie sehr bald empfohlen. So konnten Patienten mit einer primären Resistenz direkt erfolgreich therapiert werden und es konnte weiterer Resistenzentwicklung vorgebeugt werden. Deshalb und aufgrund der Tatsache, dass die angewandten Medikamente Bakterien mit unterschiedlicher Stoffwechselaktivität sowie Bakterien in sämtlichen Körpergeweben erreichen, wird heute leitliniengerecht mit drei oder vier verschiedenen Medikamenten therapiert (Fox et al. 1999).

#### ***1.7.2.8 Therapiedauer***

Die Dauer einer Standardtherapie beträgt beim immunkompetenten Patienten insgesamt sechs Monate. Hierbei erhalten die Patienten in den ersten zwei Monaten eine 4-fach-Therapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin. Bei nachgewiesener Sensibilität und unkomplizierten Krankheitsverläufen kann während der Initialphase bereits auf eine 3-fach-Therapie gewechselt werden. Der Initialtherapie schließt sich für weitere vier Monate eine 2-fach-Therapie mit Isoniazid und Rifampicin an. Empfohlen wird eine tägliche Einnahme der Medikamente über die gesamte Therapiedauer. Die Dosierungen der Medikamente beim erwachsenen Patient sind Tabelle 4 zu entnehmen. Bei Resistenzen gegen Isoniazid, Rifampicin oder Pyrazinamid muss die Gesamtdauer der Therapie verlängert werden und gegebenenfalls um weitere Substanzen ergänzt werden. Ethambutol kann im Fall einer resistenten Bakterienpopulation durch Streptomycin ersetzt werden (Schaberg et al. 2001).

**Tabelle 4: Dosierungen von Antituberkulostatika beim Erwachsenen (Schaberg et al. 2001)**

<b>Medikament</b>	<b>Dosis (Dosierungsbereich)</b>	<b>Maximaldosis</b>
Isoniazid (I)	10 mg/kg (10-15 mg/kg)	300mg/Tag
Rifampicin (R)	15 mg/kg (10-20 mg/kg)	600mg/Tag
Pyrazinamid (Z)	35 mg/kg (30-40 mg/kg)	
Ethambutol (E)	20 mg/kg (15-25 mg/Kg)	

### **1.7.3 Antituberkulöse Therapie in der Pädiatrie**

Generell entspricht die antituberkulöse Therapie bei Kindern der Therapie beim erwachsenen Patienten. Es wird mit den bereits beschriebenen Medikamenten behandelt.

Jedes Kind mit einer immunologisch, klinisch-radiologisch oder bakteriologisch gesicherten Tuberkuloseinfektion wird mit einer 3- oder 4-fach-Therapie behandelt (Schaberg et al. 2001). Die Dosierung der jeweiligen Medikamente kann Tabelle 5 entnommen werden.

**Tabelle 5: Dosierung der Standard-Antituberkulostatika bei Kindern und Jugendlichen (Schaberg et al. 2012)**

Medikament/Altersstufen	Dosierung pro Tag
Isoniazid (I) 0-5 Jahre 6-9 Jahre 10-14 Jahre 15-18 Jahre	200 mg/m <sup>2</sup> KO, entspricht: 8-10 mg/kg KG 7-8 mg/kg KG 6-7 mg/kg KG 5-6 mg/kg KG maximale Tagesdosis: 300mg
Rifampicin (R) 0-5 Jahre 6-9 Jahre 10-14 Jahre 15-18 Jahre	350 mg/m <sup>2</sup> KO, entspricht: 15 mg/kg KG 12 mg /kg KG 10 mg/kg KG 10 mg/kg KG maximale Tagesdosis: 600 mg
Pyrazinamid (Z) < 70 kg KG > 70 kg KG	30 mg/kg KG/Tag maximale Tagesdosis: 1,5 g maximale Tagesdosis: 2 g maximale Therapiedauer: 2-3 Monate
Ethambutol (E) 0-5 Jahre > 5 Jahre	850 mg/m <sup>2</sup> KO, entspricht: 30 mg /kg KG 25 mg /kg KG maximale Tagesdosis: 1,75 g
Streptomycin (S)	20 mg/kg KG/Tag, i.m. oder i.v. maximale Tagesdosis 0,75 g Gesamtdosis: 30g/m <sup>2</sup>

Bei der Behandlung pädiatrischer Patienten sollte die Dosierung in einem höheren Dosierungsbereich gehalten werden als bei Erwachsenen, da Kinder eine höhere Dosis der Medikamente benötigen, um die gleichen Plasmakonzentrationen wie Erwachsene zu erzielen (Graham 2011). Ab einem Alter von zwölf Jahren gelten für Kinder die gleichen Dosierungen wie beim Erwachsenen (Donald 2010).

Im Jahr 2006 erstellte die WHO erstmals Richtlinien für die Behandlung von Tuberkulose bei Kindern, die 2010, basierend auf neuer Studienlage, aktualisiert wurden.

Eine neue Empfehlung gibt es zur Behandlung mit Streptomycin als first-line Medikament. Das Aminoglykosid-Antibiotikum sollte aufgrund seiner potenziellen Oto- und Nephrotoxizität und der nur parenteralen Verfügbarkeit nicht mehr zur Behandlung der pulmonalen Tuberkulose und tuberkulösen Lymphadenitis beim Kind genutzt werden (Perez-Velez 2012).

### **1.7.3.1 Unkomplizierte Tuberkulose**

Kinder mit Verdacht auf, oder kulturell bestätigter Lungentuberkulose oder tuberkulöser Lymphadenitis, die in Gebieten mit hoher HIV-Prävalenz und/oder hoher Isoniazid-Resistenz leben, sowie Kinder mit ausgedehnter pulmonaler Tuberkulose, die in Gebieten niedriger HIV-Prävalenz und niedriger Isoniazid-Resistenz leben, sollten laut WHO initial für zwei Monate mit einer 4-fach-Therapie (I, R, Z, E) behandelt werden.

Im Anschluss daran sollte sich eine 4-monatige 2-fach-Erhaltungstherapie (I, R) anschließen. Bei Kindern, die in Gegenden geringer HIV-Prävalenz und niedriger Isoniazid-Resistenz leben und nicht an HIV erkrankt sind, wird von der WHO eine Behandlung mit einer 3-fach-Kombination (I, R, Z) für zwei Monate empfohlen. Auf diese Behandlung sollte eine 2-fach-Therapie (I, R) für vier Monate folgen (WHO 2010).

Das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) empfiehlt für die Behandlung der unkomplizierten Tuberkulose ebenfalls eine 3-fach-Kombination (I, R, Z). Die unkomplizierte Tuberkulose ist hierbei definiert als eine Form der Tuberkulose mit radiologisch nachgewiesenem Primärkomplex beziehungsweise einer Vergrößerung der Hiluslymphknoten mit oder ohne Nachweis des Erregers sowie einem positiven Tuberkulin-Hauttest beziehungsweise positivem IGRA (Schaberg et al. 2012).

### **1.7.3.2 Komplizierte Tuberkulose**

Pädiatrische Patienten, die an einer komplizierten Primärtuberkulose leiden, das heißt Patienten mit zusätzlichen Komplikationen wie Lymphknoteneinbruch und/oder Belüftungsstörungen durch bronchiale Lymphknotenkompression werden insgesamt neun Monate lang behandelt (2 Monate Initialtherapie, 7 Monate Erhaltungstherapie). Auch die Tuberkulose peripherer Lymphknoten wird als komplizierte Tuberkulose angesehen und behandelt und nach dem gleichen Schema wird auch die Knochentuberkulose behandelt.

Die Therapie besteht hierbei initial aus einer 3-fach-Kombination (I, R, Z) für zwei Monate. Anschließend folgt eine siebenmonatige Erhaltungstherapie (I, R) (Schaberg et al. 2012). Nach den neuesten Empfehlungen der WHO kann auch initial mit einer 4-fach-Therapie (I, R, Z, E) für zwei Monate behandelt werden, auf die eine viermonatige Erhaltungstherapie mit I und R folgt (WHO 2011).

### **1.7.3.3 Tuberkulöse Meningitis und Miliartuberkulose**

Die WHO empfiehlt einen Patienten bereits beim Verdacht auf eine tuberkulöse Meningitis initial mit einer 4-fach-Therapie (I, R, Z, S oder E) für eine Dauer von zwei Monaten zu behandeln. Eine Erhaltungstherapie (I, R) wird im Anschluss für weitere zehn Monate verabreicht (WHO 2011). Aufgrund der besseren Liquordurchlässigkeit kann bei der tuberkulösen Meningitis außerdem Protionamid als Alternative zu Ethambutol verwendet werden. In den ersten sechs Wochen ist zudem eine systemische Glukokortikoidtherapie angezeigt und neurochirurgische Interventionen müssen in Betracht gezogen werden (Schaberg et al. 2012).

### **1.7.3.4 Tuberkulose beim Neugeborenen**

Neugeborene und junge Säuglinge zwischen null und drei Monaten mit einem Verdacht auf eine pulmonale Tuberkulose oder eine tuberkulöse Lymphadenitis sollten bis zur Abklärung der Resistenzlage mit einer 4-fach-Therapie behandelt werden. Hierbei gelten die in Tabelle

6dargestellten Dosierungen der Medikamente. Empfohlen wird die Behandlung Neugeborener und Säuglinge mit I, R, Z und entweder E oder S (Getahun et al. 2012).

**Tabelle 6: Dosierungen von Antituberkulostatika bei Neugeborenen (Skevaki & Kafetzis 2005)**

<b>Medikament</b>	<b>Dosierung pro Tag</b>
Isoniazid	10-15 mg/kg/Tag
Rifampicin	10-20 mg/kg/Tag
Pyrazinamid	15-30 mg/kg/Tag
Ethambutol	20 mg/kg/Tag

Neugeborene mit einer extrapulmonalen Manifestation der Tuberkulose erhalten die antituberkulöse Therapie aufgrund nicht ausreichender Studienergebnisse (Small & Fujiwara 2001) bislang für einen Zeitraum von zehn bis zwölf Monaten. Die 4-fach-Therapie wird täglich für ein bis zwei Monate verabreicht. I und R werden für weitere zehn Monate entweder täglich oder zweimal wöchentlich gegeben (Skevaki & Kafetzis 2005).

#### 1.7.4 Weitere Medikamente, die in der Therapie der Tuberkulose eingesetzt werden

Eine Corticosteroidtherapie ist bei Patienten mit Pleuritis tuberculosa, Pericarditis tuberculosa und tuberkulöser Meningitis indiziert. Prednisolon wird in einer Dosis von 1-2 mg/kg/Tag für eine Behandlungsdauer von vier bis acht Wochen empfohlen. Alternativ kann 0,5mg/kg/Tag Dexamethason gegeben werden. Die symptomlindernde Wirkung von Corticosteroiden wird in verschiedenen Studien unterschiedlich bewertet. Im Jahr 2000 berichtete Maltezou et al. von einer positiven Wirkung der Corticosteroide auf die Symptome einer Serositis und tuberkulösen Meningitis (Maltezou et al. 2000). Auch Alzeer und FitzGerald berichten in ihrer Studie aus dem Jahr 1993 vom Nutzen von Corticoiden in der Behandlung einer tuberkulösen Erkrankung (Alzeer & FitzGerald 1993). Eine Studie von Wyser et al. aus dem Jahr 1996 zeigt jedoch, dass eine zusätzliche Therapie mit Corticoiden weder die klinische Symptomatik verbessert, noch zu einer kürzeren Erkrankungsdauer führt (Wyser et al. 1996).

Ein weiteres Medikament, das in Studien zur Therapie der Tuberkulose eingesetzt wurde, ist Thalidomid. Eine Studie aus dem Jahr 1995 zeigt, dass das Schlaf- und Beruhigungsmittel Thalidomid (Contergan) wirksam in der Behandlung der Tuberkulose sein kann. Es hemmt die Produktion von Tumornekrosefaktor-alpha und senkt damit die Plasmaspiegel des Zytokins. Außerdem beschleunigte es die Gewichtszunahme der erkrankten Studienteilnehmer (Tramontana et al. 1995).

#### 1.7.5 Behandlung multiresistenter Erreger

Seit 2011 wurden von der WHO Richtlinien herausgegeben, die die Behandlung der multiresistenten Tuberkulose betreffen. Hierbei gelten für pädiatrische Patienten die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene. Es gibt drei Gruppen der Zweitrangmedikamente, die gemeinsam mit der Dosierung der jeweiligen Medikamente in Tabelle 7 dargestellt werden.

**Tabelle 7: Zweitrang-Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose im Kindesalter (Schaberg et al. 2012)**

WHO Gruppe	Gruppenname	Medikament	Dosierung
2	Injizierbare Medikamente	Amikacin Capreomycin Streptomycin	15–20 mg/kg KG/Tag i. v. 20 mg/kg KG/Tag i. v. 20mg/kgKG/Tag, i. m. oder i. v. max. 0,75 g/Tag Therapie-Gesamtdosis: 30g/m <sup>2</sup> KO
3	Fluorchinolone	Levofloxacin Moxifloxacin	10mg/kg KG/Tag oral 7,5 –10mg/kg KG/Tag oral oder i. v.
4	Orale, bakterio- statisch wirkende Medikamente	Ethionamid  Paraaminosalicylsäure  Protionamid	7,5 –15mg/kg KG/Tag max. 500mg/Tag 300 mg/kg KG/Tag max. 12g/Tag  300mg/kg KG/Tag

	Rifabutin	max. 12 g/Tag 5–10mg/kg KG/Tag
	Terizidon	max. 300 mg/Tag 10–15 mg/kg KG/Tag

Zunächst wird eine Resistenztestung zum Zeitpunkt der Diagnose und zum weiteren Monitoring eine Sputum-Mikroskopie kombiniert mit der Anlage einer Kultur empfohlen und angestrebt (WHO 2011).

Beim pädiatrischen Patient ist es oftmals nicht möglich den Erreger direkt nachzuweisen, weshalb in diesem Fall die Infektionsquelle und das Resistenzspektrum untersucht werden müssen und die Therapie dann gemäß Resistogramm des Indexfalls erfolgt (Brinkmann et al. 2012). Die Gesamtdauer der Therapie sollte 20 Monate betragen, wobei die intensive Phase der Therapie acht Monate und die Phase der Erhaltungstherapie zwölf Monate betragen soll.

Aktuelle Empfehlungen raten zu einer 5-fach-Kombination aus vier Zweitrang-Antituberkulostatika kombiniert mit Pyrazinamid während der initialen Phase der Therapie (Schaberg et al. 2012). In der 4-fach-Therapie enthalten sein sollte ein Fluorchinolon der WHO Gruppe 2 (Levofloxacin, Moxifloxacin), ein intravenös zu verabreichendes Aminoglykosid der WHO Gruppe 3 (Amikacin, Kanamycin, Capreomycin), ein Thioamid aus der WHO-Gruppe 4 (Ethionamid, Prothionamid) und Cycloserin oder Paraaminosalicylsäure. (WHO 2011).

### 1.7.6 Chemoprävention und Chemoprophylaxe

Die Chemoprävention ist die Therapie einer latenten Tuberkulose, mit dem Ziel die Wahrscheinlichkeit einer späteren Erkrankung durch Reaktivierung zu reduzieren. Bei der Chemoprophylaxe hingegen wird eine exponierte Person ohne Nachweis der Infektion prophylaktisch behandelt.

Die latente Infektion ist definiert als Primärinfektion mit positivem TST oder IGRA. Es liegen keine klinischen Symptome vor, und es gelingt kein Nachweis von *M. tuberculosis*. Zur präventiven Chemotherapie kann eine Isoniazid-Monotherapie verabreicht werden. Die Dosis beträgt 200 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Die Therapie sollte für mindestens sechs, besser neun Monate gegeben werden (Magdorf & Detjen 2008). Patienten mit einer Immundefizienz werden zwölf Monate behandelt. Bei INH-Resistenz kann die Therapie alternativ mit Rifampicin für mindestens sechs Monate durchgeführt werden (Ziakas & Mylonakis 2009). Ambulante Kontrolluntersuchungen mit Thorax Röntgenaufnahmen sollten erstmals nach drei Monaten, dann bei Beendigung der Therapie, sowie 12 und 24 Monate nach Therapieende erfolgen (Brinkmann et al. 2012).

Bei der prophylaktischen Therapie einer Tuberkulose wird Isoniazid eingesetzt. Hiermit kann eine nach Exposition drohende Infektion verhindert werden. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Postexpositionsprophylaxe nach Kontakt aber negativem Tuberkulin-Hauttest. Nach drei Monaten sollte ein weiterer Hauttest durchgeführt werden. Im Falle eines erneut negativen Ergebnisses kann die Therapie abgesetzt werden (Magdorf & Detjen 2008). Sollte der Tuberkulin-Test zu einem späteren Zeitpunkt positiv ausfallen, wird die Medikation als Chemoprävention fortgesetzt. Die Expositionsdauer, die ausreicht, damit ein Kind sich mit Tuberkulose infiziert, ist

kürzer als bei einem Erwachsenen (Brinkmann et al. 2012), weshalb die WHO für Kinder, die in engem Kontakt zu einer infizierten Person standen und selbst keine aktive Tuberkulose haben, eine 6-monatige Prophylaxe empfiehlt (Newton et al. 2008). Besonders Kinder unter fünf Jahren oder immunsupprimierte Kinder haben ein erhöhtes Risiko, sich bei einer infizierten Person anzustecken (Khan & Starke 1995).

Im Jahr 2005 wurde von Ena et al. untersucht, ob die Kombination von Isoniazid und Rifampicin bei einer verkürzten Therapiedauer von drei Monaten ebenso sicher und effektiv ist, wie die alleinige Gabe von Isoniazid über sechs bis zwölf Monate. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2005, in die fünf Studien mit insgesamt 1.926 Erwachsenen eingeschlossen wurden, konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den therapeutischen Regimen hinsichtlich des Auftretens von Medikamentennebenwirkungen und Mortalität zeigen. Vorteile einer kürzeren Therapiedauer könnten laut Ena et al. sein, dass die Compliance der Patienten erhöht wird und Kosten reduziert werden (Ena & Valls 2005).

### **1.8 Ziele dieser Arbeit**

Thema dieser Arbeit ist die retrospektive klinische Charakterisierung hinsichtlich Anamnese, Diagnostik, Therapie und Outcome der an Tuberkulose erkrankten bzw. mit *Mycobacterium tuberculosis* infizierten pädiatrischen Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von 13 Jahren (1998 bis 2011) im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf diagnostiziert und behandelt wurden.

Es erfolgt eine Begutachtung der angewendeten klinischen Kriterien zur Diagnose der pädiatrischen Tuberkulose. Dabei thematisiert die Arbeit die Frage, ob das klassische Symptom „Husten“ bei infizierten Patienten regelhaft auftritt, oder nur als Symptom vom Bild der Erwachsenen-Tuberkulose geprägt ist und bei Kindern regelhaft nicht zutrifft. Auf die ermittelten Daten wurden Scoring-Systeme zur klinischen Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Tuberkulose-Erkrankung angewendet. Damit sollte außerdem die Frage beantwortet werden, ob eines oder mehrere dieser diagnostischen Hilfsmittel auch für die untersuchte Population anwendbar und wegweisend für die Diagnose einer Tuberkulose sein kann.

## 2 Methoden

### 2.1 Auswertung der Patientendaten

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Untersuchung aller pädiatrischen Patienten des Universitätsklinikums Düsseldorf (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin) durchgeführt, die zwischen 1998 und 2011 an Tuberkulose erkrankten und im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) diagnostiziert und behandelt wurden. Die Identifikation der Patienten erfolgte mittels Klinikinformationssystem gemäß ICD-10-Code (ICD-10 A15 und A16 mit Untergruppen).

Bei der Ethikkommission wird die Studie unter der Nummer 5461 geführt.

Für die Auswertung wurden die Patientenakten und Befunde sowie darin enthaltene Berichte und Befunde weiterer Behandler analysiert, die Daten extrahiert und in eine systematisierte tabellarische Form überführt, die in Tabelle 8 gezeigt wird. Diese Datenbasis diente der weiteren Informationsgewinnung.

Zunächst wurden biografische Informationen über den jeweiligen Patienten zusammengestellt. Hierzu zählen Geschlecht, Geburtsdatum und -land sowie Alter bei Diagnosestellung.

Es folgten Angaben zum Zeitpunkt der Erstvorstellung und der Diagnose. Es wurde die Anzahl der Tage berechnet, die sich zwischen der initialen Vorstellung und der Diagnosestellung befanden.

Die Patienten wurden in fünf Aufnahmediagnosegruppen aufgeteilt. In Gruppe 1 befinden sich alle Patienten mit der Verdachtsdiagnose Tuberkulose. Zu Gruppe 2 zählen alle Fälle, denen ein Verdacht auf eine andere infektiöse Erkrankung zugrunde liegt, Gruppe 3 beinhaltet nichtinfektiöse Erkrankungen. Gruppe 4 fasst die malignen Erkrankungen und Gruppe 5 die auf eine immunologische Erkrankung verdächtigen Fälle zusammen.

Die Patienten wurden außerdem anhand des Manifestationsortes der Erkrankung (z.B. Lunge, Lymphknoten, disseminierte Infektion, latente Infektion und Infektion anderer Organe) in weitere Untergruppen eingeordnet und damit der Status ihrer Erkrankung ermittelt.

Weiterhin wurde der Zeitpunkt der Einleitung der Initialtherapie, deren Zusammensetzung und Dauer erfasst, sowie die Dauer zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn errechnet. Zudem wurden Daten zur Erhaltungstherapie und deren Dauer sowie zur Bestimmung von Resistenzen ermittelt und die Compliance der Patienten abgeschätzt.

Zu den erfassten anamnestischen Informationen der Patienten zählten Kontakt zu einer mit Tuberkulose infizierten Person, bereits erfolgte Impfungen gegen Tuberkulose (Lebendimpfung, Totimpfung, BCG) sowie Begleiterkrankungen. Zudem wurde abgeklärt, ob eine Tuberkulose-typische Symptomatik mit Husten, Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß sowie Lymphknotenschwellungen vorlag.

Bezüglich der apparativen und mikrobiologischen Diagnostik werden alle direkten und indirekten Testverfahren und deren Ergebnisse ausgewertet: Kultur, Mikroskopie, Molekulargenetik, Immunologie und bildgebende Verfahren.

**Tabelle 8: Darstellung der Elemente des verwendeten tabellarischen Erfassungsbogens mit Erläuterungen**

1	Patientennummer	Patientennummer
2	Name, Vorname	Initialen
3	Geburtsdatum	Tag.Monat.Jahr
4	Geschlecht	Weiblich/Männlich
5	Geburtsland	Geburtsland des Patienten
6	Adresse	Adresse des Patienten zum Einweisungszeitpunkt
7	Alter bei Diagnosestellung	Alter in Jahren
8	Erstvorstellung	Datum der Erstvorstellung
9	Diagnosedatum	Datum der Diagnosestellung „Tuberkulose“
10	Diagnoseort	Ambulant oder Klinik
11	Diagnoseverzögerung	Zeit in Tagen zwischen Erstvorstellung und Diagnosedatum
12	Behandleranzahl	Anzahl der behandelnden Ärzte bis zur Diagnosestellung
13	Verdachtsdiagnose	Diagnose, die bei der initialen Vorstellung gestellt wurde
14	Wegweiser zur Diagnosestellung	Kriterium, dass zu Diagnose „Tuberkulose“ geführt hat
15	Tuberkulose-Status	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Geschlossene Tuberkulose</li> <li>2. Kultureller Nachweis, mikroskopischer Nachweis säurefester Stäbchen (SFS) und positive PCR</li> <li>3. Kultureller Nachweis und positive PCR</li> <li>4. PCR positiv und mikroskop. Nachweis SFS</li> <li>5. Kultureller Nachweis und positive PCR</li> <li>6. Mikroskopischer Nachweis SFS</li> <li>7. Positive PCR</li> <li>8. Kultureller Nachweis</li> </ol>
16	Manifestationsort	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lunge</li> <li>2. Lymphknoten</li> <li>3. Disseminiert</li> <li>4. Latente Infektion</li> <li>5. Andere Manifestationsorte</li> </ol>
17	Initialtherapie	Therapie, mit der die Behandlung gestartet wurde
18	Therapiedauer	Dauer der Initialtherapie in Monaten
19	Anamnese	Kurze Zusammenfassung der Anamnese die bei der Erstvorstellung erhoben wurde
20	Zuweisender Arzt	Name und Adresse des Zuweisers
21	Kontakt	Stattgefundenener Kontakt mit einer an Tuberkulose erkrankten Person

22	Familiärer Kontakt	Familienmitglied mit Tuberkulose
23	Lebendimpfung	Lebendimpfung erhalten
24	Totimpfung	Totimpfung erhalten
25	BCG Impfung	BCG-Impfung erhalten
26	Begleiterkrankungen	Sämtliche chronische sowie akute Begleiterkrankungen
27	Husten	Husten ja/nein
28	Gewichtsverlust	Gewichtsverlust mit mehr als 10% Verlust in den letzten 6 Monaten
29	Fieber	Körpertemperatur > 38,5°C
30	Nachtschweiß	Nachtschweiß ja/nein
31	Lymphknotenschwellung	Lassen sich palpatorisch oder radiologisch vergrößerte Lymphknoten finden
32	Ort der Lymphknotenschwellung	Wo befinden sich die geschwollenen Lymphknoten
33	Tuberkulin-Hauttest	Tuberkulin Hauttest durchgeführt ja/nein
34	Indurationsdurchmesser	Indurationsdurchmesser in mm
35	IGRA	IGRA durchgeführt ja/nein
36	IGRA-Ergebnis	IGRA-Ergebnis positiv/negativ
37	PCR	PCR durchgeführt ja/nein
38	PCR-Ergebnis	PCR Ergebnis positiv/negativ
39	Sputum	Wurde Sputum untersucht ja/nein, wenn ja Ergebnis positiv/negativ
40	Magensaft	Wurde Magensaft untersucht ja/nein, wenn ja Ergebnis positiv/negativ
41	Biopsie	Wurde eine Biopsie durchgeführt ja/nein, wenn ja Ergebnis positiv/negativ
42	Bronchoalveoläre Lavage	Wurde eine Bronchoalveoläre Lavage durchgeführt ja/nein, wenn ja Ergebnis positiv/negativ
43	Röntgen Thorax Befund	Wurde ein Röntgen Thorax durchgeführt ja/nein, wenn ja Ergebnis positiv/negativ
44	Erhaltungstherapie	Wurde eine Erhaltungstherapie verordnet, wenn ja welche
45	Dauer der Erhaltungstherapie	Dauer der Erhaltungstherapie in Monaten
46	Resistenzen	Sind beim Patienten Resistenzen gegen Antibiotika bekannt
47	Compliance	Mitarbeit des Patienten

## **2.2 Scoring Systeme für die klinische Diagnostik einer Tuberkuloseinfektion bei pädiatrischen Patienten**

Aufgrund der Herausforderung, die eine Tuberkuloseinfektion beim Kind an den behandelnden Mediziner stellt, wurden zahlreiche Verfahren für Scoring-Systeme publiziert, die sowohl eine hohe Spezifität und Sensitivität, sowie einen hohen positiven und negativen prädiktiven Wert aufweisen. Im Folgenden werden drei Scores beschrieben und auf das Düsseldorfer Patientenkollektiv angewandt.

### **2.2.1 Kenneth Jones Score**

Dieser Score wurde im Jahr 1969 in Chile entwickelt, um anhand klinischer und histologischer Kriterien die Wahrscheinlichkeit einer korrekt diagnostizierten therapiebedürftigen Tuberkuloseinfektion einschätzen zu können. Die Intention der Autoren war es, die Diagnostik einer Tuberkulose-Infektion beim Kind in Hochrisikoländern, in denen zumeist bei Geburt eine BCG-Impfung erfolgt, zu standardisieren und damit für das medizinische Personal zu vereinfachen.

Der Kenneth Jones Score beinhaltet acht verschiedene Parameter. Jeder Parameter fügt ein bis drei Punkte zum Endergebnis hinzu, so dass maximal 18 Punkte erreicht werden können. Eine Übersicht aller Parameter gibt Tabelle 9.

**Tabelle 9: Parameter und Punktzuordnung des Kenneth Jones Scores (Stegen et al. 1969)**

<b>Parameter</b>	<b>Punkte</b>
Säurefeste Stäbchen	+ 3
Granulome	
- tuberkulöse Granulome	+ 3
- unspezifische Granulome	+ 1
Positiver Tuberkulin Hauttest	
- mit einer Induration > 10mm	+ 3
- mit einer Induration von 5-9mm	+ 2
- Konversion innerhalb von zwei Jahren	+ 2
Röntgen Thorax Befund	
- auf Tuberkulose hinweisend	+ 2
- unspezifische Veränderungen	+ 1
Körperliche Untersuchung	
- auf Tuberkulose hinweisend	+ 2
- unspezifische Veränderungen	+ 1
Kontakt mit infizierter Person	
- Sputum positiv auf säurefeste Stäbchen getestet	+ 2
- mögliche Tuberkulose-Infektion ohne gesicherten Nachweis	+ 1
Alter <2 Jahre	+ 1
BCG-Impfung innerhalb der letzten zwei Jahre	- 1

### 1. Nachweis säurefester Stäbchen

Wurden in Urin-, Sputum-, Stuhl- oder andersartigen Gewebeproben säurefeste Stäbchen nachgewiesen, werden drei Punkte zum Ergebnis addiert.

### 2. Granulome

Hierbei wird zwischen tuberkulösen Granulomen sowie unspezifischen Granulomen unterschieden. Bei Vorliegen eines tuberkulösen Granuloms werden drei Punkte, beim Vorliegen eines unspezifischen Granuloms ein Punkt zum Ergebnis hinzugefügt.

### 3. Tuberkulin-Hauttest

Ein positiver Tuberkulin-Hauttest wird mit drei Punkten angerechnet, wenn der Indurationsdurchmesser mehr als 10 mm beträgt.

Bei einer Induration von 5-9 mm werden zwei Punkte addiert. Sollte der Tuberkulin-Hauttest innerhalb von zwei Jahren konvertiert sein, werden ebenfalls zwei Punkte hinzugerechnet. Eine Konversion mit einer Induration von mehr als 10 mm ergibt insgesamt fünf Punkte.

#### 4. Radiologische Befunde

Liegen auf Tuberkulose hinweisende Befunde wie tracheobronchiale Adenitiden mit oder ohne pulmonaler Beteiligung, Rundherde oder Verschattungen im Röntgen des Thorax oder ossäre Läsionen vor werden zwei Punkte zum Endergebnis hinzugefügt.

Andere unspezifische radiologische Veränderungen wie Hilusschatten, unspezifische Verschattungen in der Lunge oder unspezifische Knochendefekte ergeben einen Punkt.

#### 5. Körperliche Untersuchung

Weisen typische klinische Befunde auf Tuberkulose hin, werden zwei Punkte addiert. Hierzu zählt auch ein spezifischer Liquorbefund, der bei einer Lumbalpunktion gewonnen wurde (Albumin > 90mg/100ml, Glucose <30mg/100ml, Chlorid <0,62mg/100ml, >100 Leukozyten/mm<sup>3</sup>, Pandy-Reaktion positiv (ab einem Proteingehalt von 0,5 – 1,0 g/lLiquor) und Nachweis von retikulärem Gewebe.

Ein oder mehrere unspezifische Symptome wie Erythema nodosum, Keratokonjunktivitis, meningeale Symptome, Arthritiden, Peritonitis, aseptische Pyurie oder Hämoptyse fügen der Gesamtpunktzahl insgesamt einen weiteren Punkt hinzu.

#### 6. Kontakt zu infizierter Person

Ein nachgewiesener Kontakt des Patienten mit einer an Tuberkulose erkrankten Person addiert in diesem Score einen Punkt. Wenn die Kontaktperson ein positives Sputum-Ergebnis hat, werden zwei Punkte hinzugefügt.

#### 7. Alter

Kinder unter zwei Jahren erhalten im Kenneth Jones Score altersbedingt einen Punkt extra.

#### 8. BCG-Impfung

Bei Kindern, die innerhalb der letzten zwei Jahre eine BCG-Impfung erhalten haben wird ein Punkt abgezogen.

In Tabelle 10 sind auf dieser Basis vier mögliche Endergebnisse mit den jeweiligen Bewertungen dargestellt. Bei ein bis zwei Punkten ist eine Tuberkuloseinfektion unwahrscheinlich. Drei bis vier Punkte lassen eine Infektion möglich erscheinen und es bedarf weiterer Diagnostik, um die Indikation zur Therapie zu stellen.

Fünf bis sechs Punkte machen eine Tuberkuloseinfektion sehr wahrscheinlich und eine Therapie ist bei Vorliegen weiterer typischer Tuberkulose-Symptome indiziert. Bei sieben oder mehr Punkten gilt eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* als gesichert und eine Therapie kann eingeleitet werden (Stegen et al. 1969).

**Tabelle 10: Bewertung der jeweiligen Ergebnisse nach Durchführung des Kenneth Jones Score (Stegen et al. 1969)**

<b>Ergebnis</b>	<b>Bewertung</b>
1-2 Punkte	Tuberkulose unwahrscheinlich
3-4 Punkte	Infektion möglich, weitere Diagnostik notwendig
5-6 Punkte	Tuberkulose sehr wahrscheinlich, bei weiteren Symptomen ist Therapie indiziert
> 7 Punkte	Infektion sicher, Einleitung der Therapie

### **2.2.2 Keith Edwards Score**

Edwards et al. beschrieben im Jahr 1987 die Herausforderungen in der Tuberkulose-Diagnostik bei pädiatrischen Patienten in Papua Neu Guinea. Sie beobachteten, dass viele Kinder in den dortigen Gesundheitszentren eine verfrühte antituberkulöse Therapie erhielten, was eine Entwicklung resistenter Bakterienstämme, gefolgt von Therapieversagen und Todesfällen zur Folge hatte. Die Studie stellte außerdem dar, dass gerade jüngere Kinder unter 14 Jahren verfrüht oder unbegründet behandelt wurden (Edwards 1987).

Um diesem Missstand zu begegnen, entwickelten Edwards et al. die „Paediatric Tuberculosis Score Chart“, die anhand klinischer Kriterien eine Abschätzung ermöglicht, ob eine antituberkulöse Therapie indiziert ist. Die einzelnen Parameter des Scores sind in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Parameter und Punktzuordnung nach Edwards et al. (Edwards 1987)**

<b>Parameter</b>	<b>Punkte</b>
Erkrankungsdauer < 2 Wochen	0
2-4 Wochen	1
> 4 Wochen	3
Ernährungszustand > 80. Perzentile	0
60. – 80. Perzentile	1
< 60. Perzentile	3
Tuberkulose in der Familienanamnese nein	0
kein gesicherter Nachweis	1
gesicherter Nachweis aus Sputumprobe	3
Positiver Tuberkulin-Hauttest > 5 mm bei nicht BCG-geimpfter Person > 15 mm bei erhaltener BCG-Impfung	3
Lymphknotenschwellung	3
Nachtschweiß oder Fieber ohne Fokus	2
Deformitäten der Wirbelsäule	4
Keine Verbesserung des Ernährungsstatus	3
Gelenkschwellung	3
Abdominelle Schwellung	3
Komatöse Bewusstseinslage > 48h	3

Der Score enthält elf Parameter, die zwischen null und drei Punkten zum Endergebnis addieren. Maximal können 33 Punkte erzielt werden. Bei einer Punktzahl größer oder gleich sieben ist der Beginn einer antituberkulösen Therapie indiziert, sofern andere mögliche Diagnosen ausgeschlossen werden können.

### 1. Erkrankungsdauer

Bei mehr als zwei Wochen trägt die Erkrankungsdauer zu einer Score-Erhöhung bei. Hierbei geht es um auf Tuberkulose hinweisende Symptome, die ohne beschwerdefreie Intervalle bestehen müssen. Bis vier Wochen wird ein Punkt hinzugefügt. Besteht das Symptom mehr als vier Wochen werden zwei Punkte addiert.

### 2. Ernährungszustand

Kinder in gutem Ernährungszustand erhalten null Punkte. Bei Kindern in mittlerem Ernährungszustand wird ein Punkt hinzugefügt und bei sehr unterernährten Kindern werden drei Punkte ergänzt. Grundlage für die Einschätzung sind bei Kindern unter fünf Jahren Perzentilenkurven. Bei älteren Kindern ist eine subjektive Einschätzung des Ernährungszustands möglich. Um die Einschätzung zu objektivieren kann eine Vermessung des Oberarmumfangs erfolgen.

### 3. Familienanamnese

Gibt es einen Hinweis auf ein an Tuberkulose erkranktes Familienmitglied, wurde jedoch kein Sputum dieser Person untersucht, so wird ein Punkt hinzugerechnet. Bei positivem Sputumbefund des Familienmitgliedes werden drei Punkte hinzugefügt.

### 4. Tuberkulin-Hauttest

Ein positives Ergebnis im Tuberkulin-Hauttest führt zur Addition von drei Punkten. Der Tuberkulin-Hauttest gilt als positiv, wenn bei einem nicht BCG geimpften Patient ein Indurationsdurchmesser von mehr als 5 mm abgelesen wird. Bei BCG geimpften Patienten gilt ein Tuberkulin-Hauttest ab einem Durchmesser von 15 mm als positiv.

### 5. Lymphknoten

Tastbare zervikale Lymphknoten, die indolent, von elastischer Konsistenz, verbacken und nicht verschieblich sind fügen drei Punkte zum Endergebnis hinzu.

### 6. Nachtschweiß und Fieber ohne Fokus

Nachtschweiß oder Fieber ohne erkennbaren Fokus fügen zwei Punkte zum Endergebnis hinzu. Fieber ist vor allem dann verdächtig, wenn es zu rezidivierenden nächtlichen Fieberschüben kommt, die nicht auf Antimalaria- oder Antibiotikatherapie ansprechen und länger als zwei Wochen andauern.

### 7. Wirbelsäulendeformitäten

Fallen in der körperlichen Untersuchung beim Palpieren der Wirbelsäule Wirbeldeformitäten auf, werden für diesen Parameter vier Punkte angerechnet.

### 8. Verbesserung des Ernährungszustands

Bei Kindern in schlechtem Ernährungszustand wird zunächst eine einmonatige Ernährungstherapie empfohlen. Sollte sich der Ernährungszustand innerhalb dieses Monats nicht verbessert haben, also das Kind entweder kein Gewicht zugenommen, oder innerhalb der ersten zwei Wochen weiter an

Gewicht verloren haben, werden drei Punkte zum Endergebnis hinzugezählt. Kinder mit Marasmus oder Kwashiorkor bekommen direkt drei Punkte hinzugerechnet und werden *ex juvantibus* antituberkulös therapiert.

#### 9. Gelenkschwellung

Für eine nicht traumatisch bedingte Gelenkschwellung, die keinen Gelenkerguss aufweist und indolent ist werden drei Punkte zum Endergebnis hinzugefügt.

#### 10. Abdominelle Schwellung

Kinder mit nicht erklärbaren abdominellen Schwellungen oder Aszites, bei denen eine Leber- und Milzvergrößerung ausgeschlossen werden kann, erhalten weitere drei Punkte.

#### 11. Bewusstseinslage

Besteht seit über 48 Stunden ein komatöser Zustand mit oder ohne Krampfanfälle werden drei weitere Punkte zum Endergebnis hinzugerechnet.

### **2.2.3 Ghidey und Habte Score**

Ghidey und Habte veröffentlichten im Jahr 1983 ein Scoring System, das anhand klinischer Daten von über 400 an *M. tuberculosis* erkrankten pädiatrischen Patienten aus Äthiopien ermittelt wurde.

Ihre Intention war es, mit Hilfe des Scores das typische klinische Bild eines an Tuberkulose erkrankten äthiopischen Kindes zu erkennen und die Diagnostik einer Tuberkulose-Infektion mit den Möglichkeiten eines Entwicklungslandes wie Äthiopien zu evaluieren und standardisieren. Die Kriterien sind somit auf pädiatrische Patienten und auf die geringen diagnostischen Möglichkeiten in medizinischen Einrichtungen in Entwicklungsländern mit hoher Tuberkulose-Inzidenz angepasst.

Der Score enthält fünf Kriterien, die in Tabelle 12 dargestellt werden. Ghidey und Habte ermittelten, dass bei Kindern zwischen vier und sechs Jahren mindestens zwei von fünf Kriterien zutreffen müssen, um die Indikation für eine antituberkulöse Therapie zu stellen. Bei älteren Kindern ist nach Auswerten des Scores von einer Tuberkuloseinfektion auszugehen, wenn mindestens drei der fünf Kriterien zutreffen.

Bei Kindern, die jünger als vier Jahre sind, reicht ein positiver Röntgen-Thorax Befund oder (bei nicht erhaltener BCG Impfung) ein positiver Tuberkulin-Hauttest zur Diagnosestellung aus (Ghidey & Habte 1983).

**Tabelle 12: Parameter nach Ghidey und Habte (Ghidey & Habte 1983)**

Parameter	
1	Anamnestischer Kontakt zu einer infizierten erwachsenen Person
2	Auf Tuberkulose hinweisende Symptome
3	Auf Tuberkulose hinweisende radiologische Befunde
4	Tuberkulin-Hauttest - Induration > 10mm bei nicht BCG geimpften Patienten - Induration > 15mm bei BCG geimpften Patienten
5	Bakteriologischer oder Histologischer Nachweis von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

#### 1. Kontakt zu infizierter Person

Dieses Kriterium trifft zu, wenn bei der initialen Vorstellung des Patienten anamnestisch von einer weiteren infizierten Person innerhalb der Familie berichtet wird. Wenn möglich werden medizinische Daten der Person hinzugezogen, um einen diagnostisch gesicherten Befund zu erhalten.

#### 2. Auf Tuberkulose hinweisende Symptome

Hierzu zählt zunächst länger als zwei Wochen anhaltender Husten. Weitere Symptome wie Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß gelten als spezifisch, wenn sie zusätzlich zum Husten auftreten. Andernfalls werden sie als unspezifisch bewertet.

#### 3. Radiologische Befunde

Kinder mit Verdacht auf Tuberkulose erhalten ein Röntgenbild des Thorax. Das Röntgenbild soll von zwei unabhängigen Radiologen befundet werden, die Hinweise auf Tuberkulose-verdächtige Veränderungen erkennen.

#### 4. Tuberkulin-Hauttest

Ein Tuberkulin-Hauttest soll nach 72 Stunden abgelesen und dann als positiv bewertet werden, wenn er bei einem nicht BCG geimpften Patienten eine Induration von mindestens 10 mm zeigt. Bei geimpften Patienten gilt der Hauttest dann als positiv, wenn eine Induration von mindestens 15 mm abgelesen wird.

#### 5. Bakteriologischer und histologischer Nachweis von Mycobacterien

Der Nachweis erfolgt mit Proben aus Magensaft, der am frühen Morgen möglichst nüchtern gewonnen wird. Mit Hilfe der Färbetechnik von Ziehl-Neelsen erfolgt der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen im Präparat (Migliori et al. 1992).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Im folgenden Abschnitt werden die gewonnenen Ergebnisse aus der retrospektiven Untersuchung der Patientendaten beschrieben.

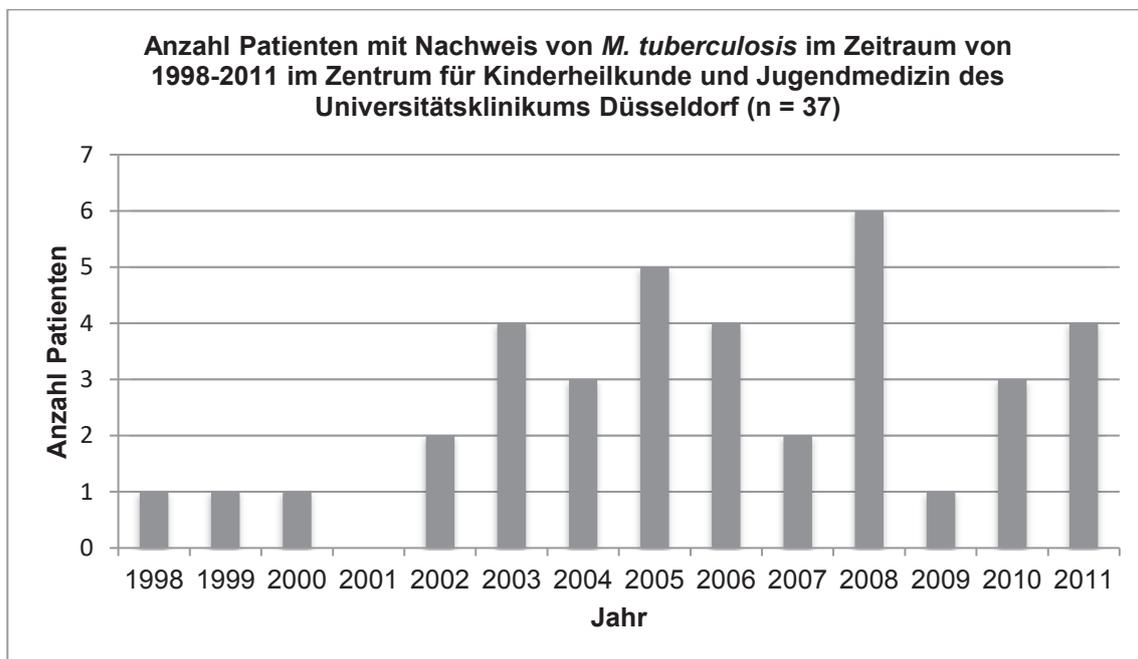
Auf die Beschreibung des Patientenkollektivs, der Auswertung anamnestischer und klinischer Informationen der Patienten folgen die Ergebnisse die bezüglich Diagnostik sowie Behandlung der Patienten gewonnen werden konnten.

Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 37 pädiatrische Patienten, die in den Jahren 1998 bis 2011 an Tuberkulose erkrankten und sowohl stationär als auch ambulant behandelt wurden. Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Stammdaten der Patienten. In Abbildung 1 ist die Anzahl der Patienten pro Jahr aufgeführt.

**Tabelle 13: Stammdaten der Patienten**

Patient #	Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Geburtsland	Wohnort
1	W	11J 5M	Japan	Düsseldorf
2	M	14J 9M	Thailand	Düsseldorf
3	M	2J 11M	Unbekannt	Düsseldorf
4	W	8J 1M	Deutschland	Düsseldorf
5	W	18J 10M	Deutschland	Düsseldorf
6	W	10J 9M	Türkei	Düsseldorf
7	M	5J 0M	Deutschland	Düsseldorf
8	W	9J 3M	Deutschland	Langenfeld
9	W	8J 1M	Deutschland	Monheim
10	W	3J 7M	Deutschland	Meerbusch
11	W	4J 4M	Myanmar	Düsseldorf
12	M	1J 1M	Deutschland	Düsseldorf
13	W	5J 5M	Marokko	Haan
14	M	1J 1M	Deutschland	Düsseldorf
15	M	2J 2M	Deutschland	Haan
16	W	15J 10M	Nigeria	Düsseldorf
17	M	15J 7M	Deutschland	Düsseldorf
18	W	15J 8M	Sri Lanka	Meerbusch
19	W	17J 7M	Deutschland	Moers
20	W	17J 1M	Deutschland	Monheim
21	W	7J 11M	Deutschland	Monheim

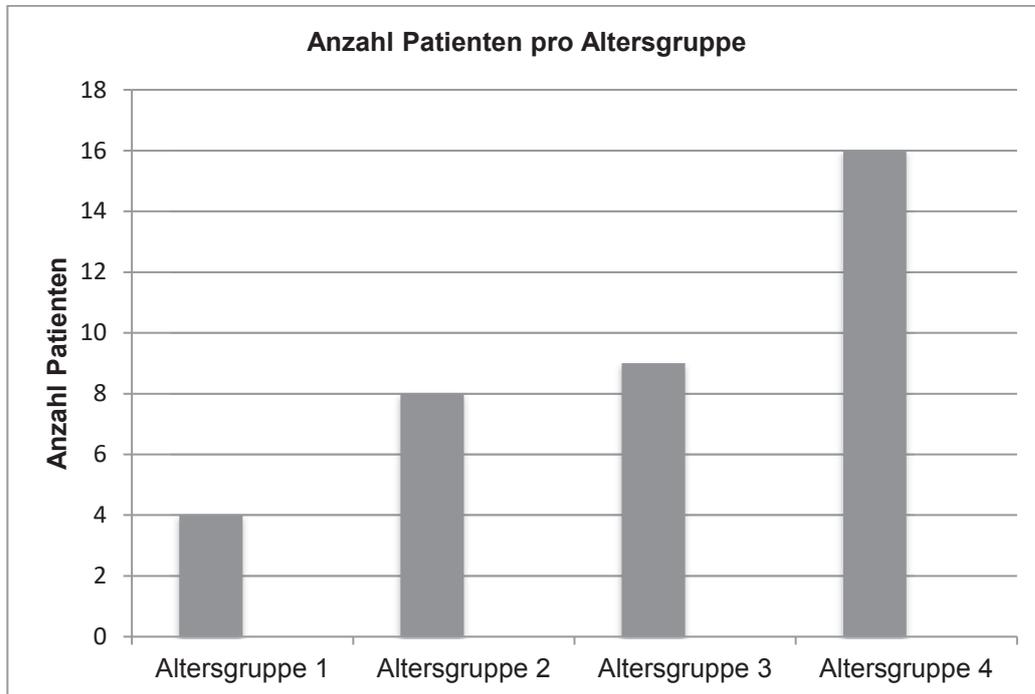
22	M	18J 6M	Vietnam	Vietnam
23	M	15J 0M	Kenia	Düsseldorf
24	W	6J 11M	Albanien	Düsseldorf
25	W	10J 11M	Kosovo	Düsseldorf
26	M	1J 10M	Portugal	Remscheid
27	M	14J 8M	Deutschland	Langenfeld
28	W	16J 1M	Syrien	Düsseldorf
29	W	1J 11M	Deutschland	Düsseldorf
30	W	14J 10M	Irak	Neuss
31	W	2J 2M	Deutschland	Düsseldorf
32	W	2J 0M	Deutschland	Düsseldorf
33	M	2J 3M	Deutschland	Düsseldorf
34	W	8J 10M	Indien	Düsseldorf
35	M	16J 8M	Kasachstan	Heinsberg
36	M	5J 7M	Deutschland	Düsseldorf
37	W	2J 0M	Deutschland	Düsseldorf



**Abbildung 1: Anzahl der Patienten im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf, bei denen im Zeitraum von 1998 bis 2011 eine Infektion mit *M. tuberculosis* nachgewiesen wurde**

Es handelte sich um 22 männliche und 15 weibliche Patienten. Die Patienten waren zwischen 13 Monaten und 18 Jahren alt. Der Altersmedian betrug 8,0 Jahre. Die Patienten wurden vier verschiedenen Altersgruppen zugeordnet (s. Abbildung 2). In der Altersgruppe 1 ( $x \leq 2$  Jahre)

befinden sich vier Kinder (10,8%, 4/37). Zur Altersgruppe 2 ( $2 < x \leq 5$  Jahre) zählen acht Kinder (21,6%, 8/37). Die Altersgruppe 3 ( $5 < x \leq 10$  Jahre) umfasst neun Kinder (24,3%, 9/37) und die Altersgruppe 4 ( $x > 10$  Jahre) wird durch 16 Patienten repräsentiert (43,2%, 16/37).

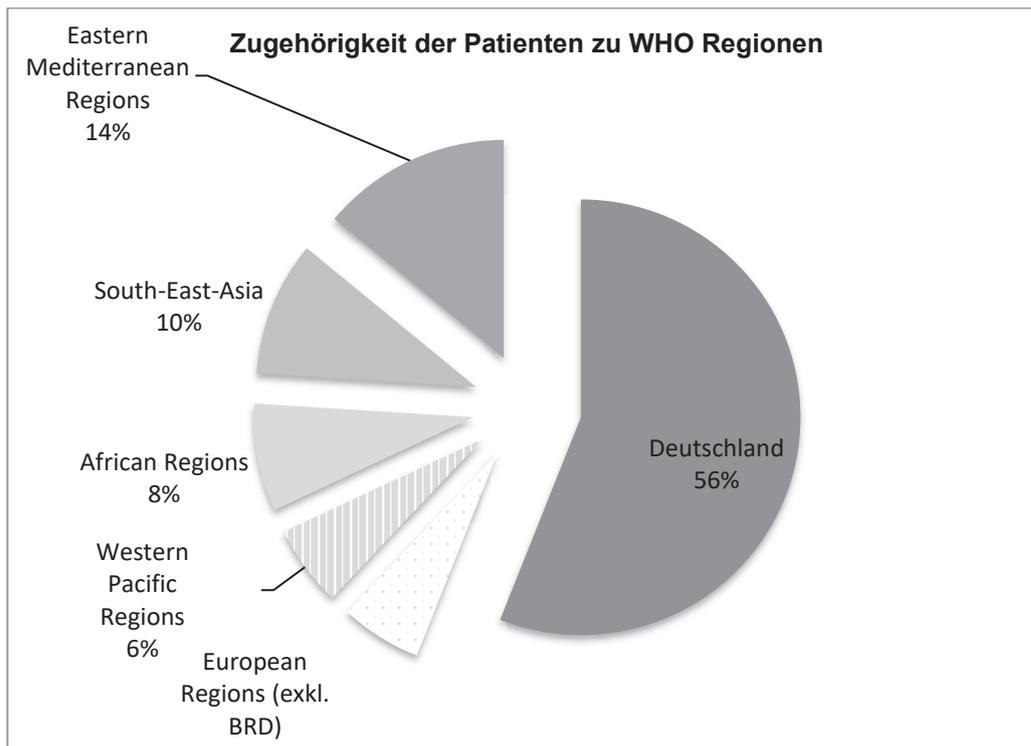


**Abbildung 2: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen**

Des Weiteren wurden die Patienten ihren Geburtsländern entsprechend sieben WHO Herkunftsregionen zugeordnet (s. Abbildung 3). Mehr als die Hälfte (54,1%) der Kinder sind in Deutschland geboren worden, weitere 5,4% der Patienten in anderen europäischen Ländern.

13,5% der untersuchten Patienten stammten aus den „Eastern Mediterranean Regions“ (östlicher Mittelmeerraum) und 10,2% aus „South-East-Asia“ (Süd-Ost-Asien).

Aus den „African Regions“ (zu Afrika zählende Regionen) stammten 8,1% des Patientenguts und 5,4% der Patienten kamen ursprünglich aus den „Western Pacific Regions“ (Westlicher Pazifik).



**Abbildung 3: Verteilung der Patienten (n=37) auf die einzelnen WHO-Herkunftsregionen**

### 3.2 Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund

Der folgende Abschnitt behandelt die anamnestischen sowie klinischen Informationen der Düsseldorfer Patienten. Eine Übersicht über die klinischen Daten zeigt Tabelle 20.

#### 3.2.1 Husten

Im retrospektiv untersuchten pädiatrischen Patientenkollektiv lag bei weniger als der Hälfte der Patienten Husten als Symptom vor. Die meisten der an Tuberkulose erkrankten Kinder hatten keinen Husten (56,8% (21/37)).

In der Altersgruppe 1 (n=4) hustete eins von vier Kindern (25%, 1/4). In der Altersgruppe 2 (n = 8) gibt es ebenfalls mehr Kinder, die nicht husteten (62,5%, 5/8) als Kinder, die Husten hatten (37,5%, 3/8). In der Altersgruppe 3 (n = 9) litten drei Kinder an Husten (33,3%, 3/9). Bei älteren Kindern der Altersgruppe 4 (n = 16) überwiegt die Anzahl der Kinder mit Husten (56,3%, 9/16). Die Ergebnisse werden in Tabelle 14 dargestellt.

**Tabelle 14: Patienten mit Husten in den einzelnen Altersgruppen**

Altersgruppe	Husten
1	1/4 (25 %)
2	3/8 (37,5 %)
3	3/9 (33,3 %)
4	9/16 (56,3 %)

Im Patientenkollektiv gab es insgesamt 13 Patienten mit Lungenmanifestation, von diesen Patienten husteten neun Kinder (69,2%, 9/13).

### 3.2.2 Fieber

Bei den Patienten wurde in 15 von 37 Fällen Fieber dokumentiert (40,5%, 15/37). Werden die einzelnen Altersgruppen betrachtet, so ergibt sich ein ähnliches Bild, wie beim Symptom Husten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt. Bei den Patienten bis zwei Jahre (Altersgruppe 1) trat bei der Hälfte der Fälle Fieber auf. Die Patienten zwischen zwei und fünf Jahren (Altersgruppe 2) zeigten nur in wenigen Fällen Fieber (25%, 2/8). In der Altersgruppe 3 gab es ebenfalls weniger Kinder mit als ohne Fieber (22,2%, 2/9). Nur in der Altersgruppe der über zehnjährigen Patienten (Altersgruppe 4) überwiegt die Anzahl der Patienten mit Fieber (56,3%, 9/16).

**Tabelle 15: Patienten mit Fieber in den einzelnen Altersgruppen**

Altersgruppe	Fieber
1	2/4 (50 %)
2	2/8 (25 %)
3	2/9 (22,2 %)
4	9/16 (56,3 %)

### 3.2.3 Gewichtsverlust

In 8 von 37 Fällen (21,6%, 8/37) trat ein nachweisbarer Gewichtsverlust auf, definiert als ein Verlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb der letzten sechs Monate vor Diagnosestellung (s. Tabelle 16).

In der Altersgruppe 1 gab es keinen Patienten mit nachweisbarem Gewichtsverlust. In den Altersgruppen 2 und 3 wurde bei jeweils einem Patient Gewichtsverlust dokumentiert (12,5%, 1/8 bzw. 11,1%, 1/9). In der Altersgruppe 4 (n = 16) findet sich die größte Anzahl Patienten mit nachweisbarem Gewichtsverlust (37,5%, 6/16).

**Tabelle 16: Patienten mit Gewichtsverlust in den einzelnen Altersgruppen**

Altersgruppe	Gewichtsverlust
1	0/4
2	1/8 (12,5 %)
3	1/9 (11,1 %)
4	6/16 (37,5 %)

Insgesamt zeigten Kinder unter sechs Jahren nur in einem Fall einen Verlust von mehr als 10% ihres Körpergewichts (8,3%, 1/12). Bei Kindern über sechs Jahren wurde bei etwas mehr als einem Viertel der Patienten ein nachweisbarer Gewichtsverlust festgestellt (28%, 7/25).

### 3.2.4 Nachtschweiß

Im untersuchten Kollektiv wurde bei insgesamt 5 der 37 Patienten Nachtschweiß als Symptom dokumentiert (13,5%, 5/37). In der Altersgruppe 1 gibt es keinen Patienten mit Nachtschweiß. In den Altersgruppen 2 und 4 gibt es jeweils zwei Patienten mit Nachtschweiß (25%, 2/8 bzw. 12,5% 2/16). In der Altersgruppe 3 wurde bei einem Patienten Nachtschweiß festgestellt (11,1%, 1/9). Alle Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

**Tabelle 17: Patienten mit Nachtschweiß in den einzelnen Altersgruppen**

Altersgruppe	Nachtschweiß
1	0/4
2	2/8 (25 %)
3	1/9 (11,1 %)
4	2/16 (12,5 %)

Bei Aufteilung in zwei Altersgruppen zeigt sich, dass bei Patienten bis 6 Jahre in zwei von zwölf Fällen Nachtschweiß dokumentiert wurde (16,7%, 2/12). Bei Patienten älter als 6 Jahre wiesen drei von 25 Kindern Nachtschweiß auf (12%, 3/25).

Werden die beiden Symptome Gewichtsverlust und Nachtschweiß gemeinsam betrachtet zeigt sich, dass nur in einem Fall sowohl Nachtschweiß als auch ein nachweisbarer Gewichtsverlust dokumentiert wurde. Bei diesem Patienten (# 4), der zur Altersgruppe 3 zählt, lag eine Lungentuberkulose vor und es zeigte sich eine vollständige B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust.

Es wurde untersucht, wie häufig die einzelnen tuberkulose typischen Symptome bei verschiedenen Manifestationen der Infektion vorkamen. Tabelle 18 zeigt hierzu eine Übersicht.

**Tabelle 18: Anzahl der Patienten mit den jeweiligen tuberkuloseartigen Symptomen Husten, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust pro Manifestationsort**

Symptom	Anzahl Patienten pro Manifestationsort (%)				
	Lunge	Lymphknoten	Disseminiert	Latent	Andere
Husten	9/13 (69,2%)	3/11 (27,3%)	1/2 (50%)	3/7 (42,9%)	0/4
Fieber	7/13 (53,8%)	3/11 (27,3%)	1/2 (50%)	1/7 (14,3%)	2/4 (50%)
Gewichtsverlust	6/13 (46,2%)	2/11 (18,2%)	0/2	0/7	0/4
Nachtschweiß	6/13 (46,2%)	0/11	0/2	2/7 (28,6%)	0/4

### 3.2.5 Lymphknotenschwellung

Bei 17 der 37 Patienten konnte eine Lymphknotenschwellung festgestellt werden (45,9%, 17/37). Hierbei handelt es sich um palpatorisch und/oder radiologisch nachgewiesene Vergrößerungen von Lymphknoten. Schwellungen der zervikalen Lymphknoten standen dabei im Vordergrund (32,4%, 12/37).

In Tabelle 19 wird die Häufigkeit von Lymphknotenschwellungen in den einzelnen Altersgruppen dargestellt. Die Hälfte der Patienten bis sechs Jahre ( $n = 12$ ) wiesen eine Lymphknotenschwellung auf (50%, 6/12). In der Altersgruppe 2 ( $n = 8$ ) zeigte mehr als die Hälfte der Patienten geschwollene Lymphknoten (62,5%, 5/8).

Bei Kindern älter als sechs Jahre ( $n = 25$ ) konnte in 44% der Fälle eine Schwellung der Lymphknoten gefunden werden (11/25). Hierbei zählen vier Patienten zur Altersgruppe 3 (44,4%, 4/9) und sieben Patienten zur Altersgruppe 4 (43,8%, 7/16).

**Tabelle 19: Patienten mit Lymphknotenschwellung in den einzelnen Altersgruppen**

Altersgruppe	Lymphknotenschwellung
1	1/4 (25 %)
2	5/8 (62,5 %)
3	4/9 (44,4 %)
4	7/16 (43,8 %)

Patienten mit einer Lymphknotenschwellung ( $n = 17$ ) zeigten in acht Fällen eine alleinige Lymphknotenmanifestation der Tuberkulose (47,1%, 8/17). In fünf Fällen hatten auch Patienten mit einer pulmonalen Tuberkulose geschwollene Lymphknoten (29,4%, 5/17). Bei einem Patienten mit Manifestation der Tuberkulose im Mittelohr traten ebenfalls geschwollene zervikale Lymphknoten auf.

### **3.2.6 Kontakt mit einem Erkrankten / Familienmitglied mit Tuberkulose**

Bei 17 der 37 Patienten (45,9%, 17/37) konnte ein Kontakt zu einer mit *M. tuberculosis* infizierten Person ermittelt werden. In der deutlichen Mehrzahl der Fälle handelte es sich bei der Kontaktperson um ein erkranktes Familienmitglied (94,1%, 16/17). Nur in einem Fall gab es nachweislich einen Kontakt zu einer infizierten Person, die nicht zur Familie des Kindes gehörte. Bei den anderen 17 Patienten konnte kein Kontakt mit einer erkrankten Person ermittelt werden (45,9%, 17/37). Hierbei handelt es sich um fünf aus dem Ausland stammende Patienten. Zwei Patienten stammten aus dem Ausland und litten zusätzlich an einer Begleiterkrankung (HIV bzw. Nephrokalzinose). Außerdem zählen zu dieser Gruppe zwei Patienten, die in Deutschland geboren wurden und an einer Begleiterkrankung litten, sowie fünf aus Deutschland stammenden Patienten, wovon vier dieser Patienten einen Migrationshintergrund aufweisen. Bei den drei übrigen Kindern gab es lediglich den Verdacht auf einen Kontakt zu einer erkrankten Person (8,1%, 3/37).

### **3.2.7 Begleiterkrankungen**

An begleitenden Erkrankungen litten 5 der 37 Patienten (13,5%, 5/37). Im Patientenkollektiv befindet sich ein Patient mit rezidivierendem T-Zell-Lymphom und pulmonaler Manifestation der Tuberkulose (Patient # 7). Ein weiterer Patient leidet neben einer pulmonalen Tuberkulose auch an Morbus Crohn (Patient # 17).

Eine HIV-Infektion war bei einem Patienten mit Tuberkulosemanifestation in den Lymphknoten nachweisbar (Patient # 26). Ein weiterer Patient litt zum Zeitpunkt der Diagnose außerdem an einer obstruktiven Bronchitis (Patient # 24). Außerdem findet sich im Patientenkollektiv ein Patient mit einer Lymphknotentuberkulose, der bei bekannter Hyperkalzämie und Nephrokalzinose eine akute Niereninsuffizienz entwickelte (Patient # 35).

Bei den restlichen 32 Patienten handelte es sich um altersgerecht entwickelte und ansonsten gesunde Kinder.

### **3.2.8 BCG-Impfung**

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 4 Patienten (10,8%, 4/37) mit dem BCG- Impfstoff geimpft. Keines dieser Kinder ist in Deutschland geboren. Die Patienten stammen ursprünglich aus Japan, Portugal, Albanien und Sri Lanka. In keinem der vier Fälle zeigt sich eine pulmonale Manifestation der Erkrankung.

Das Kind aus Japan (Patient # 1) war zum Diagnosezeitpunkt 11 Jahre alt und an einer Lymphknoten-Tuberkulose erkrankt. Der Infektionsweg ist in diesem Fall unklar. Es bestand anamnestisch kein Kontakt zu einer erkrankten Person.

Bei dem aus Portugal stammenden Kind (Patient # 26) wurde im Alter von 13 Monaten eine Lymphknoten-Tuberkulose diagnostiziert. Der Patient war zusätzlich an HIV erkrankt.

Bei einem aus Albanien stammenden Kind (Patient # 24) ergab der durchgeführte Tuberkulin-Hauttest einen Indurationsdurchmesser von 15 mm. In diesem Fall konnte der Kontakt mit einer an Tuberkulose erkrankten Person im familiären Umfeld ermittelt werden.

Das in Sri Lanka geborene Kind (Patient # 18) erkrankte im Alter von 15 Jahren, kurz nach der Einreise nach Deutschland, an einer tuberkulösen Meningitis. Der Indurationsdurchmesser im Tuberkulin-Hauttest betrug 22 mm. Ein Kontakt zu einer erkrankten Person konnte in diesem Fall nicht ermittelt werden.

Tabelle 20: Anamnestische Informationen sowie Symptome der 37 Patienten (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).

Patient #	Husten	Fieber	Gewichtsverlust	Nachtschweiß	Lymphknotenschwellung	Kontakt	Begleiterkrankung	BCG- Impfung
1	-	+	-	-	+	-	-	+
2	+	+	+	-	-	+	-	-
3	+	-	-	-	+	+	-	-
4	+	+	+	+	-	+	-	-
5	+	+	+	-	+	-	-	-
6	+	-	-	+	+	+	-	-
7	+	+	-	-	-	-	T-Zell-Lymphom	-
8	-	-	-	-	-	+	-	-
9	-	-	-	-	-	+	-	-
10	-	+	-	+	-	+	-	-
11	-	-	-	-	+	+	-	-
12	+	+	-	-	-	+	-	-
13	-	-	-	-	+	-	-	-
14	-	+	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	+	-	-
16	-	+	+	-	-	-	-	-
17	+	+	+	-	-	-	M. Crohn	-
18	-	+	-	-	-	-	-	+
19	-	-	-	-	+	-	-	-
20	-	+	-	-	-	+	-	-

21	-	-	-	-	+	+	-	-
22	+	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	+	+	-	-
24	+	-	-	-	+	+	obstruktive Bronchitis	+
25	-	-	-	-	+	-	-	-
26	-	-	-	-	+	-	HIV	+
27	+	-	-	-	-	fraglich	-	-
28	+	+	+	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-	fraglich	Bronchitis vor 4 Wochen	-
30	+	-	-	+	+	-	-	-
31	+	+	-	-	+	+	-	-
32	-	-	-	-	-	+	-	-
33	-	-	+	-	+	-	-	-
34	-	-	-	-	+	+	-	-
35	+	+	+	-	-	-	Hyperkalzämie, ANI bei Nephrokalzinose	-
36	-	-	-	-	-	-	-	-
37	+	-	-	+	+	fraglich	-	-
<b>Summe</b>	<b>+ =16/37 (43%) - = 21/37 (57%)</b>	<b>+ =15/37 (41%) - =22/37 (59%)</b>	<b>+ =8 /37 (22%) - =29/37 (78%)</b>	<b>+ =5/37 (14%) - =32/37 (86%)</b>	<b>+ =17/37 (46%) - =20/37 (54%)</b>	<b>+ =17/37 (46%) - =17 (46%) fragl=3 (8%)</b>	<b>+ =6/37 (16%) - =31/37 (84%)</b>	<b>+ =4/37 (11%) - =33/37 (89%)</b>

### 3.3 Diagnostik

#### 3.3.1 Verdachtsdiagnose

Den Patientenakten war in allen Fällen zu entnehmen, welche Verdachtsdiagnose der behandelnde Arzt bei Aufnahme stellte. Im Mittel waren 2 Ärzte an der Diagnosestellung der Patienten beteiligt. In der Mehrzahl der Fälle (64,9%, 24/37) war Tuberkulose bereits die vermutete Aufnahmediagnose, die dann anhand weiterer diagnostischer Tests bestätigt wurde. In 9 der 37 Fälle (24,3%, 9/37) ging der behandelnde Arzt zunächst von einer anderen infektiösen Erkrankung aus. Eine maligne Erkrankung wurde bei 3 Fällen (8,1%, 3/37) vermutet und bei einem Patienten bestand der Verdacht auf eine nichtinfektiöse Erkrankung (2,7%, 1/37).

Bei Patienten mit einer pulmonalen Manifestation der Erkrankung war bereits in 10 Fällen Tuberkulose die Verdachtsdiagnose (76,9%, 10/13). Auch Patienten mit einer Lymphknotentuberkulose wiesen in der Mehrzahl der Fälle als Verdachtsdiagnose eine Erkrankung mit *M. tuberculosis* auf (63,6%, 7/11). Bei Patienten mit einer latenten Tuberkulose wurde bei 6 der 7 Patienten als Verdachtsdiagnose eine Infektion mit *M. tuberculosis* gestellt (85,7%, 6/7). Ein Patient, der an einer disseminierten Tuberkulose erkrankt war, wurde unter der Verdachtsdiagnose einer Pneumonie stationär aufgenommen (Patient #12).

Fünf Patienten des Kollektivs hatten weitere Manifestationsorte als die bisher genannten (13,5%, 5/37). Zwei dieser Patienten (Patient # 14, 18) waren an einer tuberkulösen Meningitis erkrankt. In beiden Fällen wurde bei Aufnahme die Verdachtsdiagnose einer Meningitis gestellt. Ein Patient (Patient # 29) zeigte bei der Erstvorstellung eine Schonhaltung des linken Arms. Zunächst wurde eine Osteomyelitis im Humerus vermutet. Nach operativer Sanierung zeigte das mikroskopische Präparat des entnommenen Gewebes säurefeste Stäbchenbakterien. Ein weiterer Patient (Patient # 36) stellte sich mit der Verdachtsdiagnose einer Hodentorsion in der Notfallambulanz vor. Hierbei lag jedoch ein disseminierter Befall mit *M. tuberculosis* vor. Zudem stellte sich eine als chronische Otitis media diagnostizierte Entzündung des Ohres bei einem Patienten (Patient # 25) als Mittelohrmanifestation einer Tuberkulose dar.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei den pädiatrischen Patienten bereits die Verdachtsdiagnose bei ca. 2/3 der Fälle Tuberkulose lautete (64,9%, 24/37). In 13 der 37 Fälle (35,1%, 13/37) wurde eine andere Verdachtsdiagnose gestellt.

#### 3.3.2 Dauer bis zur Diagnosestellung

Anhand der Daten zur Erstvorstellung der Patienten sowie des Diagnosedatums wurde die Anzahl von Tagen zwischen der ersten Vorstellung und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelt. Zu zwei Patienten waren die Daten nicht eindeutig. Die in diesem Abschnitt dargestellten Daten beziehen sich demnach auf eine Anzahl von n=35 Patienten. Der Median der Dauer bis zur Diagnosestellung lag bei 5 Tagen (Min. 1 Max. 90 Tage), das bedeutet, dass innerhalb von fünf Tagen etwa die Hälfte der Patienten diagnostiziert war (48,6%, 17/35). Nach zwei Wochen waren knapp drei Viertel der Tuberkulose-Fälle erkannt (74,3%, 26/35) und nach 30 Tagen war bei 30 von 35 Patienten die Erkrankung diagnostiziert (85,7%, 30/35). Der längste Zeitraum zwischen Erstvorstellung und Diagnose betrug 90 Tage.

### 3.3.3 Immunologie

#### 3.3.3.1 Tuberkulin-Hauttest

Bei den meisten Patienten wurde der Tuberkulin-Hauttest dokumentiert (83,8%, 31/37). Hierbei wurde der PPD RT-23 oder GT-10-Test verwendet. Bei 23 der 31 Patienten, bei denen ein Tuberkulin-Hauttest dokumentiert wurde, fanden sich auch konkrete Angaben zum Durchmesser der Induration. Bei den restlichen acht Patienten war nur die Angabe des positiven Testergebnisses dokumentiert. Der Median der dokumentierten Indurationsdurchmesser betrug 20 mm (min. 10 mm, max. 50 mm). Die Indurationsdurchmesser lagen meist zwischen 10 und 30 mm (87%, 20/23). Drei der 23 Kinder zeigten einen Indurationsdurchmesser von mindestens 40 mm (8,1%, 3/23).

In den einzelnen Altersgruppen ergaben sich folgende Ergebnisse, die auch in Tabelle 21 dargestellt werden. In der Altersgruppe 1 lag der mediane Durchmesser bei 17,5 mm. In der Altersgruppe 2 errechnet sich ein Median von 15 mm. Ein Median von 25 mm lässt sich in der Altersgruppe 3 berechnen und in der Altersgruppe 4 liegt ein Median von 20 mm vor.

**Tabelle 21: Median und Mittelwert der Indurationsdurchmesser des Tuberkulin-Hauttest in den einzelnen Altersgruppen**

Altersgruppe	Median (mm)
1	17,5 (min. 10, max. 25)
2	15 (min. 10, max. 40)
3	25 (min. 20, max. 40)
4	20(min. 10, max. 50)

Im untersuchten Kollektiv befanden sich insgesamt dreizehn Patienten mit einer pulmonalen Tuberkulose. Die Indurationsdurchmesser lagen bei den Patienten mit pulmonaler Manifestation der Erkrankung zwischen 10 mm und 50 mm (Median 25 mm).

Bei Patienten mit Lymphknotenmanifestation betrug der Indurationsdurchmesser zwischen 10 mm und 40 mm (Median 22 mm). Zwei Patienten zeigten eine disseminierte Form der Tuberkulose. Der Indurationsdurchmesser lag zwischen 10 mm und 20 mm. In 7 der 37 Fälle handelte es sich um eine latente Tuberkuloseinfektion. Alle Ergebnisse wurden als positiv dokumentiert, von drei Patienten liegen Indurationsdurchmesser vor (10 mm, 20 mm, 25 mm).

In zwei Fällen manifestierte sich die Tuberkulose im ZNS. Der dokumentierte Tuberkulin-Hauttest bei einem der Patienten (Patient #18) fiel mit 22 mm Indurationsdurchmesser positiv aus. Bei den verbleibenden Fällen lag eine Mittelohr- bzw. Knochenmanifestation (Patient #25, 29) der Tuberkulose vor. Beide Patienten erhielten Tuberkulin-Hauttests, die in beiden Fällen positiv ausfielen (10 mm, 25 mm).

Im untersuchten Patientenkollektiv befinden sich insgesamt fünf Patienten, die zum Diagnosezeitpunkt neben der Tuberkuloseerkrankung an chronischen oder akuten Nebenerkrankungen litten. Ein Patient (Patient #7) befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Nachsorge eines T-Zell-Lymphoms. Dieser Patient zeigte im durchgeführten Tuberkulin-Hauttest eine Induration, deren Durchmesser nicht dokumentiert wurde. Ein weiterer Patient (Patient #17) war an einem Morbus Crohn erkrankt. In diesem Fall wurde im durchgeführten Tuberkulin-Hauttest ein

Indurationsdurchmesser von 10 mm gemessen. Ein Patient mit Hyperkalzämie und akuter Niereninsuffizienz bei Nephrokalzinose erkrankte an einer Lymphknotentuberkulose (Patient #35). Der durchgeführte Tuberkulin-Hauttest zeigte einen Indurationsdurchmesser von 25 mm.

Patienten mit den Symptomen Husten, Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß (62,2%, 23/37) zeigten in sechs Fällen (16,2%, 6/37) einen Indurationsdurchmesser > 18mm. Patienten ohne tuberkulosetypische Symptome (37,8%, 14/37) zeigten in sieben Fällen (18,9%, 7/37) einen Indurationsdurchmesser > 18mm.

### 3.3.3.2 Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA)

Ein IGRA wurde bei 11 der 37 Patienten des untersuchten Kollektivs ab dem Jahr 2007 durchgeführt (29,7%, 11/37). Insgesamt gab es zwischen den Jahren 2007 bis 2011 16 Patienten. Von den elf durchgeführten IGRA's waren zehn Testergebnisse positiv (90,9%, 10/11). Bei dem Patienten (Patient #4) mit negativem IGRA handelt es sich um ein acht Jahre altes Kind mit pulmonaler Tuberkulose. Nach Kontakt mit einem erkrankten Familienmitglied zeigte der Patient eine typische B-Symptomatik und im Sputum konnten säurefeste Stäbchen mikroskopisch nachgewiesen werden.

### 3.3.4 Polymerase Kettenreaktion

Seit dem Jahr 2002 wird die PCR zur molekulargenetischen Diagnostik einer Infektion mit *M. tuberculosis* eingesetzt. Im betrachteten Zeitraum wurde seit 2002 bei 34 der 37 Patienten eine Tuberkuloseerkrankung diagnostiziert. Bei 27 dieser 34 Patienten wurde zur Diagnostik eine PCR durchgeführt, die in 13 Fällen positiv ausfiel (48,1%, 13/27). Tabelle 22 zeigt, bei welchen Patienten die PCR positiv ausfiel und welches Material für die Untersuchung genutzt wurde.

**Tabelle 22: Patienten mit positivem PCR-Ergebnis, die Hauptmanifestation der Tuberkulose, sowie das Material, das für die PCR verwendet wurde (n=13)**

Patient #	Manifestationsort	Material für PCR
1	Lymphknoten	Lymphknoten
5	Lunge	Sputum
12	Disseminierter Befall	Magensaft, Urin
13	Lymphknoten	Lymphknoten
16	Lunge	Sputum
17	Lunge	BAL, Sputum
18	ZNS	Magensaft, Trachealsekret, Sputum
26	Lymphknoten	Lymphknoten
28	Lunge	BAL
29	Humerus	Humerusbiopsat
33	Lymphknoten	Lymphknoten
35	Lymphknoten	Lymphknoten
36	Disseminierter Befall	BAL, Magensaft

Von den dreizehn Patienten mit pulmonaler Manifestation der Tuberkulose wurde in sieben Fällen eine Diagnostik mittels PCR durchgeführt (53,8%, 7/13). Diese erbrachte bei drei Patienten positive Ergebnisse (23%, 3/13). Hierbei wurde Material aus Sputum, BAL, Magensaft und Trachealsekret verwendet.

Bei neun Patienten mit Lymphknotentuberkulose wurden Lymphknoten entfernt oder Magensaft untersucht und das Material für eine PCR verwendet. In fünf Fällen fiel das Ergebnis der Untersuchung positiv aus (56%, 5/9).

In beiden Fällen von disseminierter Tuberkulose wurden positive PCR-Ergebnisse gefunden. In einem Fall (Patient #12) fiel die molekulargenetische Untersuchung von Magensaft und Urin positiv aus. Bei dem zweiten Patienten (Patient #36) ergaben sich positive PCR-Ergebnisse aus Material aus Magensaft und BAL.

Bei einem Patienten mit ZNS-Manifestation (Patient #18) fiel die PCR aus dem Liquor negativ aus. Bei zusätzlichem Befall der Lunge waren die PCR aus Magensaft, Trachealsekret und Sputum jedoch positiv. Die Diagnose einer tuberkulösen Meningitis wurde aufgrund der typischen Liquorkonstellation (Pleozytose, erhöhtem Liquoreiweiß und erniedrigter Liquorglukose) in Zusammenhang mit den in der Lunge gefundenen Erregern gestellt.

Der Patient mit Manifestation der Tuberkulose am Humerus (Patient #29) erhielt zur Diagnostik eine Humerusbiopsie. Die aus dem gewonnenen Material durchgeführte PCR fiel positiv aus.

Bei insgesamt 14 Patienten ergab die PCR ein negatives Ergebnis. Die einzelnen Patienten und das jeweils entnommene Material sind in Tabelle 23 dargestellt. Bei all diesen Patienten wurde u.a. der Magensaft molekulargenetisch untersucht.

**Tabelle 23: Patienten mit negativem PCR-Ergebnis, bei deren Diagnostik eine PCR verwendet wurde, die Hauptmanifestation der Tuberkulose, sowie das Material, das für die PCR verwendet wurde (n=14)**

Patient #	Manifestationsort	Untersuchtes Material
3	Lunge	Magensaft/Sputum
7	Lunge	Magensaft/Sputum
15	Lunge	Magensaft/Sputum
30	Lunge	Magensaft/Sputum
8	Latente Tb	Magensaft
9	Latente Tb	Magensaft
10	Latente Tb	Magensaft
11	Latente Tb	Magensaft
24	Latente Tb	Magensaft
19	Lymphknoten	Magensaft, Lymphknoten
23	Lymphknoten	Magensaft, Lymphknoten
32	Lymphknoten	Magensaft
34	Lymphknoten	Magensaft

25	Ohr	Magensaft, Mittelohrgewebe
----	-----	----------------------------

Bei vier Patienten mit Lungenmanifestation erbrachte die PCR aus Magensaft- oder Sputumproben negative Ergebnisse.

Auch Patienten mit Lymphknotentuberkulose, die keine zusätzliche Lungenmanifestation hatten, zeigten negative PCR Resultate aus Magensaftproben. Jedoch erbrachte auch die molekulargenetische Untersuchung von entnommenen Lymphknotengewebeproben ein negatives und in diesen Fällen falsch negatives Ergebnis.

In der PCR-Diagnostik von Magensaft und Mittelohrgewebe bei dem Patienten mit Mittelohrmanifestation zeigte sich ein negatives Ergebnis.

### 3.3.5 Bildgebung

Bei allen Patienten wurde eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen durchgeführt. Bei 26 Patienten waren für Tuberkulose charakteristische Veränderungen zu erkennen (70,2%, 26/37). Tabelle 24 listet die Ergebnisse der einzelnen Patienten und die jeweiligen Manifestationsorte der Erkrankung auf.

**Tabelle 24: Konventionelle Röntgendiagnostik des Thorax. Befunde der 37 Patienten (+ = pathologisch, - = nicht pathologisch)**

Patient #	Manifestationsort	Röntgen Thorax Befund
1	Lymphknoten	+
2	Lunge	+
3	Lymphknoten	+
4	Lunge	-
5	Lunge	+
6	Lunge	+
7	Lunge	+
8	Latente Infektion	-
9	Latent Infektion	-
10	Latent Infektion	-
11	Latente Infektion	+
12	Disseminierte Infektion	+
13	Lymphknoten	-
14	ZNS	+
15	Lunge	+
16	Lunge	+
17	Lunge	+
18	ZNS	+

19	Lymphknoten	+
20	Lunge	+
21	Lunge	+
22	Lunge	+
23	Lymphknoten	+
24	Latente Infektion	+
25	Mittelohr	-
26	Lymphknoten	-
27	Latente Infektion	-
28	Lunge	+
29	Humerus	-
30	Lunge	-
31	Lymphknoten	+
32	Lymphknoten	+
33	Lymphknoten	-
34	Lymphknoten	+
35	Lymphknoten	+
36	Disseminierte Infektion	+
37	Latente Infektion	-

Bei zwölf Patienten mit Lungenmanifestation zeigten sich für Tuberkulose typische radiologische Veränderungen des Thorax, wie z.B. Infiltrate, Kavernen und Ergüsse (32,4%, 12/37). Patient #4 wies zwar keine radiologischen Veränderungen im Thorax auf, es konnten jedoch mikroskopisch säurefeste Stäbchen im Sputum nachgewiesen werden. Bei Patienten, die Husten aufwiesen, war der radiologische Befund in weniger als der Hälfte der Fälle positiv (43,2%, 16/37).

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Altersgruppen wurden folgende Ergebnisse gewonnen. In der Altersgruppe 1 konnten radiologische Lungenveränderung bei der Hälfte der Patienten gefunden werden (50%, 2/4). Hierbei handelt es sich um einen Fall von disseminierter Tuberkulose (Patient #12) und einen Patienten mit ZNS-Befall (Patient #14). In der Altersgruppe 2 wiesen mehr als die Hälfte der Patienten einen pathologischen Röntgen-Thorax Befund auf (62,5%, 2/8). Hierbei handelt es sich um drei Patienten mit Lymphknotentuberkulose (Patient #3, 31, 32), einen Patienten mit pulmonaler Manifestation (Patient #15) und einen Patienten mit latenter Tuberkulose (Patient #11). Patienten der Altersgruppe 3 zeigten in fünf Fällen (55,6%, 5/9) radiologisch nachweisbare thorakale Veränderungen. Hierzu zählten zwei Fälle einer pulmonalen Manifestation (Patient #7, 21) und jeweils ein Fall einer Lymphknoten- (Patient #34), latenten (Patient #24), und disseminierten Tuberkulose (Patient #36).

In der Altersgruppe 4 finden sich in der deutlichen Mehrzahl der Fälle (87,5%, 14/16) Pathologien im Röntgen-Thorax Befund. Im Einzelnen sind dies acht Fälle von pulmonalen Manifestationen (Patient #2, 5, 6, 16, 17, 20, 22, 28), vier Patienten mit Lymphknotentuberkulose

(Patient #1, 19, 23, 35), ein Patient mit ZNS-Manifestation (Patient #18) und ein Patient mit Mittelohrmanifestation (Patient #25).

### 3.3.6 Bronchoalveoläre Lavage

Eine Bronchoalveoläre Lavage (BAL) wurde bei 9 Patienten durchgeführt (24,3%, 9/37). Hierzu gehören 7 Patienten aus der Altersgruppe 4 (43,8%, 7/16) und jeweils ein Patient aus der Altersgruppe 1 (25%, 1/4) und 3 (11,1% 1/9).

Ein kultureller, mikroskopischer oder molekulargenetischer Nachweis von *M. tuberculosis* gelang bei 5 der 9 Patienten, die eine BAL erhalten hatten (55,6%, 5/9). Dabei handelt es sich um vier Patienten der Altersgruppe 4 mit 3 pulmonalen und einer ZNS-Manifestation und einen Patienten aus der Altersgruppe 3 mit disseminiertem Befall. Die genauen Ergebnisse für die betroffenen Patienten zeigt Tabelle 25.

**Tabelle 25: Patienten, die eine BAL erhalten haben, deren Manifestationsort und die Methode aus der ein Nachweis von Mykobakterien gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).**

Patient #	Manifestationsort	Methode		
		Mikroskopie	Kultur	PCR
16	Lunge	-	+	/
17	Lunge	-	-	+
18	ZNS	+	+	+
28	Lunge	+	-	+
36	Disseminierter Befall	+	+	+

### 3.3.7 Untersuchung des Sputums

Sputumproben wurden von 18 der 37 Patienten gewonnen und untersucht (48,6%, 18/37). 15 der 16 Patienten der Altersgruppe 4 gaben Sputumproben ab (93,8%, 15/16). Außerdem wurden Sputumproben von zwei Patienten der Altersgruppe 2 (25%, 2/8) und eine Sputumprobe eines Patienten aus der Altersgruppe 3 untersucht (11,1%, 1/9).

Insgesamt konnte bei 7 der 18 Proben *M. tuberculosis* nachgewiesen werden (38,9%, 7/18). Hierbei handelt es sich um sechs Patienten der Altersgruppe 4 (37,5%, 6/16) und einen Patienten der Altersgruppe 3 (11,1%, 1/9). Bis auf eine Ausnahme, sind alle 7 Patienten, bei denen der Erreger im Sputum gefunden werden konnte, an einer Lungentuberkulose erkrankt (85,7, 6/7). Im siebten Fall handelt es sich um einen Patienten (Patient #18) aus der Altersgruppe 3 mit Hauptmanifestation der Tuberkulose im ZNS mit zusätzlichem pulmonalen Befall.

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse für alle Patienten, bei denen im Sputum ein Nachweis von *M. tuberculosis* gelang.

**Tabelle 26: Patienten, deren Sputum untersucht wurde, der Manifestationsort der Tuberkulose und die Methode mit der der Nachweis von Mykobakterien gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).**

Patient #	Manifestationsort	Methode		
		Mikroskopie	Kultur	PCR
2	Lunge	+	+	/
4	Lunge	+	-	/
5	Lunge	+	+	+
16	Lunge	+	+	+
17	Lunge	-	-	+
18	ZNS	-	+	+
22	Lunge	+	+	/

Bei 4 Patienten, deren Sputum untersucht und als positiv auf *M. tuberculosis* bewertet wurde, wurde auch eine bronchoalveoläre Lavage durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen waren in allen Fällen ebenfalls positiv.

### 3.3.8 Untersuchung von Magensaft

Eine Magensaftgewinnung zur Diagnose einer offenen Tuberkulose wurde in 34 der 37 Fälle durchgeführt (91,9%, 34/37). Das Ergebnis wurde als positiv bewertet, wenn mindestens eine der drei gewonnenen Proben *M. tuberculosis* enthielt. Als Methoden wurden hierbei der mikroskopische oder kulturelle Nachweis sowie der molekulargenetische Nachweis durch eine PCR gewertet.

In sieben Fällen (20,6%, 7/34) gelang ein Nachweis von *M. tuberculosis* im Magensaft. Bei den Patienten handelt es sich um fünf Patienten der Altersgruppe 4, die bis auf einen Patienten alle an einer Lungentuberkulose erkrankt waren. Der fünfte Patient (Patient #18) hatte als Hauptmanifestationsort das ZNS mit einer zusätzlichen pulmonalen Beteiligung.

Bei den anderen beiden Patienten handelte es sich um Patienten der Altersgruppe 1 und 3, die beiden an einer disseminierten Form der Erkrankung litten (Patient #12, 36). Tabelle 27 zeigt die einzelnen Ergebnisse der Patienten mit Nachweis von *M. tuberculosis* im Magensaft.

**Tabelle 27: Patienten, deren Magensaft untersucht wurde, der Manifestationsort der Tuberkulose und die Methode aus der ein Nachweis von Mykobakterien gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).**

Patient #	Manifestationsort	Methode		
		Mikroskopie	Kultur	PCR
2	Lunge	+	+	/
5	Lunge	-	+	/
6	Lunge	-	+	/

12	Disseminierter Befall	+	-	+
16	Lunge	-	+	-
18	ZNS	-	+	+
36	Disseminierter Befall	-	+	+

Bei allen Patienten, in deren Magensaft säurefeste Stäbchen nachweisbar waren, fand sich auch ein pathologischer Befund in der radiologischen Untersuchung des Thorax.

Bei den Patienten mit Lungenmanifestation (n = 13) wurde in 11 Fällen eine mikroskopische Untersuchung des Magensafts durchgeführt. Bei 4 Patienten erbrachte die Untersuchung ein positives Ergebnis (30,8%, 4/13).

### 3.3.9 Biopsie

Bei 12 Patienten erfolgte zur weiteren Diagnostik eine Entnahme von Gewebematerial (32,4%, 12/37). Hierbei handelt es sich um die in Tabelle 28 dargestellten Patienten. Als Methoden zum Nachweis des Erregers wurden die Mikroskopie, die kulturelle Anzucht und die PCR verwendet. Bei mehr als der Hälfte dieser 12 Patienten (58,3%, 7/12) lag eine Lymphknotenmanifestation vor, die mit Hilfe der Biopsie diagnostiziert werden konnte. Hierbei wurden in allen Fällen klinisch suspekta Lymphknoten entnommen. In zwei Fällen (Patient #7, 16) handelte es sich um Lungenmanifestationen der Erkrankung (16,7%, 2/12). Es wurden Pleura-, Lungen- und Bronchialgewebe entnommen.

Im Falle des Mittelohrbefalls (Patient #25) gelang der mikroskopische Nachweis der Infektion der Schleimhautbiopsie.

Bei dem Patienten mit Humerusmanifestation der Tuberkulose (Patient #29) wurde im Rahmen einer chirurgischen Intervention Humerusgewebe gewonnen, das sowohl mikroskopisch, als auch kulturell und molekulargenetisch *M. tuberculosis* aufwies.

Außerdem wurde bei einem Patienten mit disseminiertem Befall (Patient #36) Gewebeproben aus dem Hoden, sowie Lungen- bzw. Bronchialgewebe gewonnen. Der Erreger wurde in beiden Fällen nachgewiesen.

**Tabelle 28: Patienten, denen Gewebe zur weiteren Untersuchung entnommen wurde, der Manifestationsort der Tuberkulose, das entnommene Gewebe sowie die Methode, durch die der Nachweis des Erregers gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).**

Patient #	Manifestationsort	Entnommenes Gewebe	Methode		
			Mikroskopie	Kultur	PCR
1	Lymphknoten	Lymphknoten	+	+	+
7	Lunge	Pleura	-	+	-
13	Lymphknoten	Lymphknoten	+	+	+
16	Lunge	Lungengewebe	+	/	/
19	Lymphknoten	Lymphknoten	+	+	-

23	Lymphknoten	Lymphknoten	+	+	+
25	Mittelohr	Innenohrschleimhaut	+	-	/
26	Lymphknoten	Lymphknoten	+	-	+
29	Humerus	Humerusbiopsat	+	+	+
33	Lymphknoten	Lymphknoten	+	+	+
35	Lymphknoten	Lymphknoten	+	+	+
36	Disseminierter Befall	Hoden	+	/	/
		Lungen	+	-	-

### 3.3.10 Wegweiser zur Diagnosestellung

Als Wegweiser zu Diagnosestellung wurde ein Testergebnis oder ein anamnestischer Hinweis gewertet, der zur Einleitung der antituberkulösen Therapie führte. Tabelle 29 stellt alle Patienten mit den zur Therapieeinleitung führenden Ergebnissen und den jeweiligen Manifestationsorten dar.

Bei Patienten mit Lungenmanifestation (n = 13) war der ausschlaggebende diagnostische Hinweis für die Einleitung der Therapie am häufigsten eine Kombination aus einem positiven Tuberkulin-Hauttest und typischen Veränderungen im Röntgen-Thorax (30,8%, 4/13). Am zweithäufigsten führte der Nachweis säurefester Stäbchen in Sputum, Magensaft oder BAL-Material zur Diagnosestellung (23,1%, 3/13).

Bei Patienten mit Lymphknotentuberkulose (n = 11) war der Biopsie-Befund eines entnommenen Lymphknotens der entscheidende Hinweis für die Therapieeinleitung (45,5%, 5/11). Bei den Patienten mit latenter Tuberkulose führte ein positiver Tuberkulin-Hauttest, sowie in zwei Fällen die zusätzliche Information über ein erkranktes Familienmitglied zur Diagnose.

Bei Patient #14 (ZNS-Befall) fanden sich säurefeste Stäbchen im Liquor und bei Patient #18 (ZNS-Befall) gelang der molekulargenetische Nachweis von *M. tuberculosis* aus BAL-Material, Trachealsekret und Magensaft. Bei den Patienten mit disseminiertem Befall führte die Kombination aus nachgewiesenem Kontakt mit einer erkrankten Person und einem positiven Tuberkulin-Hauttest zur Diagnose der Infektion (Patient #12). Bei Patient #36 war der ausschlaggebende diagnostische Hinweis eine Kombination aus einem pathologischen Röntgen-Thorax Befund und einem positiven Tuberkulin-Hauttest.

Der Patient mit Mittelohrmanifestation (Patient #25) zeigte zunächst ein positives Ergebnis im Tuberkulin-Hauttest, woraufhin die antituberkulöse Therapie eingeleitet wurde. Bei dem Patienten mit Humerusmanifestation (Patient # 29) erbrachte die mikroskopische, kulturelle und molekulargenetische Untersuchung einer Humerusgewebeprobe in allen drei Fällen ein positives Ergebnis.

**Tabelle 29: Diagnostischer Wegweiser zur Diagnosestellung und Manifestationsort der Erkrankung**

Patient #	Manifestationsort	Wegweiser zur Diagnosestellung
12	Disseminierter Befall	Infektion eines Familienmitglieds + Positiver Tuberkulin-Hauttest
36	Disseminierter Befall	Radiologischer Befund + Positiver Tuberkulin-Hauttest

29	Humerus	Mikroskopischer, kultureller, molekulargenet. Nachweis im Humerusbiopsat
8	Latente Infektion	Infektion eines Familienmitglieds + Positiver Tuberkulin-Hauttest
9	Latente Infektion	Infektion eines Familienmitglieds + Positiver Tuberkulin-Hauttest
10	Latente Infektion	Positiver Tuberkulin-Hauttest
11	Latente Infektion	Positiver Tuberkulin-Hauttest
24	Latente Infektion	Positiver Tuberkulin-Hauttest
27	Latente Infektion	Positiver Tuberkulin-Hauttest
37	Latente Infektion	Positiver Tuberkulin-Hauttest
2	Lunge	Radiologischer Befund
4	Lunge	Positive Mikroskopie von Sputummaterial
5	Lunge	Positiver Tuberkulin-Hauttest
6	Lunge	Radiologischer Befund + Positiver Tuberkulin-Hauttest
7	Lunge	Kultureller Nachweis aus Pleuragewebe
15	Lunge	Radiologischer Befund
16	Lunge	Radiologischer Befund + Positiver Tuberkulin-Hauttest
17	Lunge	Positiver Tuberkulin-Hauttest + PCR positiv von Sputum- und BAL-Material
20	Lunge	Infektion eines Familienmitglieds + Positiver Tuberkulin-Hauttest
21	Lunge	Radiologischer Befund + Positiver Tuberkulin-Hauttest
22	Lunge	Positive Mikroskopie von Sputummaterial
28	Lunge	Positive Mikroskopie von BAL-Material
30	Lunge	Radiologischer Befund + Positiver Tuberkulin-Hauttest
1	Lymphknoten	Positive PCR aus Lymphknotengewebe
3	Lymphknoten	Infektion eines Familienmitglieds
13	Lymphknoten	Mikroskopischer, kultureller, molekulargenet. Nachweis in Lymphknotengewebe
19	Lymphknoten	Positiver Tuberkulin-Hauttest
23	Lymphknoten	Mikroskopischer, kultureller, molekulargenet. Nachweis in Lymphknotengewebe
26	Lymphknoten	Mikroskopischer und molekulargenet. Nachweis in Lymphknotengewebe
31	Lymphknoten	Infektion eines Familienmitglieds + Positiver Tuberkulin-Hauttest
32	Lymphknoten	Radiologischer Befund + Positiver Tuberkulin-Hauttest
33	Lymphknoten	Mikroskopischer, kultureller, molekulargenet. Nachweis in Lymphknotengewebe
34	Lymphknoten	Radiologischer Befund + Positiver Tuberkulin-Hauttest

35	Lymphknoten	Positiver Tuberkulin-Hauttest
25	Mittelohr	Positiver Tuberkulin-Hauttest
14	ZNS	Positive Mikroskopie von Liquor
18	ZNS	PCR positiv von BAL-Material, Trachealsekret und Magensaft

### 3.4 Manifestationsort

#### 3.4.1 Übersicht

Es wurde zwischen fünf verschiedenen Manifestationsorten unterschieden: 1. Lunge, 2. Lymphknoten, 3. Disseminierte Infektion, 4. Latente Infektion, 5. Andere Manifestationsorte (Humerus, ZNS, Mittelohr).

Am häufigsten trat die Lungenmanifestation der Erkrankung auf (35,1%, 13/37). Am zweithäufigsten manifestierte sich die Infektion in den Lymphknoten (29,7%, 11/37). Es folgt die latente Infektion (18,9%, 7/37) und andere Manifestationsorte, definiert als Organbefall ohne Lymphknoten- oder Lungenhauptmanifestation (10,8%, 4/37). Zuletzt folgt die disseminierte Infektion (5,4%, 2/37). Werden die einzelnen Altersgruppen getrennt betrachtet, so ergeben sich die im Folgenden beschriebenen und in Tabelle 30 gezeigten Ergebnisse.

In der Altersgruppe 1 erkrankte jeweils ein Patient an einer Lymphknotentuberkulose beziehungsweise an einer disseminierten Form der Erkrankung (jeweils 25%, 1/4). Zwei der vier Patienten zeigten andere Manifestationsformen (50%, 2/4). Hierbei handelt es sich um Patient #14 mit einer ZNS-Manifestation und Patient #29 mit Knochenmanifestation am rechten Humerus. In dieser Altersgruppe gibt es keine Patienten mit Lungenmanifestation und keine Patienten, die an einer latenten Infektion litten.

In der Altersgruppe 2 trat nur ein Fall mit Lungentuberkulose (12,5%, 1/8) auf. Am häufigsten kam in dieser Altersgruppe die Lymphknotentuberkulose vor (50%, 4/8). Eine latente Form der Erkrankung wurde bei 3 der 8 Patienten diagnostiziert (37,5%, 3/8).

In der Altersgruppe 3 kommen Lungenmanifestationen und latente Infektionen am häufigsten vor (jeweils 33,3%, 3/9). Zwei Patienten litten an einer Lymphknotentuberkulose (22,2%, 2/9) und ein Patient zeigte eine disseminierte Infektion (11,1%, 1/9).

In der Altersgruppe 4 zeigt erneut die Mehrzahl der Patienten eine Lungenmanifestation (56,3%, 9/16). Am zweithäufigsten wurde eine Lymphknotentuberkulose diagnostiziert (25%, 4/16). Zwei Patienten zeigten andere Manifestationsorte (12,5%, 2/16). Hierbei handelt es sich um Patient #18 mit ZNS-Manifestation und Patient #25 mit Mittelohr-Manifestation. In dieser Altersgruppe befindet sich außerdem ein Patient mit einer latenten Tuberkulose (6,3%, 1/16).

**Tabelle 30: Die Manifestationsorte der Tuberkulose getrennt nach Altersgruppen**

Altersgruppe	Anzahl Patienten pro Manifestationsort, n (%)				
	Lunge	Lymphknoten	Disseminiert	Latent	Andere
1	-	1/4 (25)	1/4 (25)	-	2/4 (50)
2	1/8 (12,5)	4/8 (50)	-	3/8 (37,5)	-

3	3/9 (33,3)	2/9 (22,2)	1/9 (11,1)	3/9 (33,3)	-
4	9/16 (56,3)	4/16 (25)	-	1/16 (6,3)	2/16 (12,5)
Altersmedian (Jahre)	14	5	3	6	13,5
Gesamt	13 (35,1)	11 (29,7)	2 (5,4)	7 (18,9)	4 (10,8)

### 3.4.2 Lungenmanifestation

Die Lungentuberkulose ist die häufigste Manifestation der Erkrankung. Insgesamt wurde bei 13 Patienten eine Lungentuberkulose diagnostiziert (35,1%, 13/37). Hierunter befinden sich 4 Patienten mit einer offenen Tuberkulose (30,8%, 4/13). Die Mehrzahl der Patienten mit Lungenmanifestation stammt aus der Altersgruppe 4 (69,2%, 9/13) und dementsprechend liegt der Altersmedian von Patienten mit Lungentuberkulose bei 14 Jahren (min. 2 Jahre, max. 18 Jahre).

### 3.4.3 Lymphknotenmanifestation

Die Lymphknotentuberkulose ist die zweithäufigste Manifestation in der untersuchten Gruppe. Insgesamt kam es bei 11 Patienten zu einem Befall der Lymphknoten (29,7%, 11/37). Hierzu zählen Patienten aus allen Altersgruppen, wobei Patienten der Altersgruppen 2 und 4 am häufigsten vertreten sind (jeweils 36,4%, 4/11). Der Altersmedian liegt bei 5 Jahren (Minimum 1 Jahr, Maximum 17 Jahre).

### 3.4.4 Latente Infektion

Sieben Patienten litten an einer latenten Infektion (18,9%, 7/37). Damit ist diese Form der Erkrankung die dritthäufigste. Sechs der sieben Patienten stammen aus den Altersgruppen 2 und 3 (jeweils 42,9%, 3/7) und ein Patient stammt aus der Altersgruppe 4 (14,3%, 1/7). Der Altersmedian liegt bei 6 Jahren (min. 2 Jahre, max. 14 Jahre).

### 3.4.5 Disseminierte Erkrankung

Zwei Patienten erkrankten an einer disseminierten Form (5,4%, 2/37). Diese beiden Patienten stammen aus den Altersgruppen 1 und 3. Der Altersmedian liegt bei 3 Jahren (Minimum 1 Jahr, Maximum 5 Jahre).

### 3.4.6 Andere Manifestationsorte

Insgesamt vier Patienten zeigten einen Organbefall ohne eine Lungen- oder Lymphknotenmanifestation. Hierbei gehören jeweils zwei Patienten zur Altersgruppe 1 und zwei Patienten zur Altersgruppe 4 (jeweils 50%, 2/4). Der Altersmedian liegt bei 13,5 Jahren (Minimum 1 Jahr, Maximum 16 Jahre).

## 3.5 Therapie

### 3.5.1 Initialtherapie

Die Initialtherapie bestand entweder aus einer 3-fach-Therapie, einer 4-fach-Therapie oder Einzelgabe eines Antituberkulostatikums (Isoniazid, Rifampicin). Tabelle 31 zeigt die Therapie der einzelnen Patienten, den Manifestationsort sowie die Dauer der Behandlung.

**Tabelle 31: Übersicht über die Behandlung aller 37 Patienten des Kollektivs mit Manifestation, Art und Dauer der Therapie. \* Erreger ist resistent, Alternativtherapie in Tabelle 32 erläutert.**

Patient #	Manifestationsort	Initialtherapie/Umstellung auf	Dauer Initialtherapie	Erhaltungstherapie	Dauer Erhaltungstherapie
36	Disseminierte Infektion mit Manifestation in: Lunge, Hoden	4-fach-Therapie	unbekannt	Unbekannt	unbekannt
12	Disseminierte Infektion mit Manifestation in: Lunge, Niere,	4-fach-Therapie	2 Monate	3-fach-Therapie	10 Monate
29	Humerus rechts	3-fach-Therapie/ 4-fach-Therapie	1 Monat	2-fach-Therapie	7 Monate
8	Latente Infektion	Chemoprävention (I)	9 Monate	Nicht erhalten	
9	Latente Infektion	Chemoprävention (I)	9 Monate	Nicht erhalten	
10	Latente Infektion	Chemoprävention (I)	9 Monate	Nicht erhalten	
11	Latente Infektion	Chemoprävention * (R)	6 Monate	Nicht erhalten	
24	Latente Infektion	Chemoprävention	6 Monate	Nicht erhalten	
27	Latente Infektion	Chemoprävention	unbekannt	Nicht erhalten	
37	Latente Infektion	3-fach-Therapie dann Umstellung auf INH-Prävention	6 Monate	Nicht erhalten	
2	Lunge	4-fach-Therapie	unbekannt	unbekannt	unbekannt
4	Lunge	Nicht erhalten		Nicht erhalten	
5	Lunge	4-fach-Therapie	6 Monate	2-fach-Therapie	3 Monate
6	Lunge	4-fach-Therapie	3 Monate	2-fach-Therapie	6 Monate
7	Lunge	4-fach-Therapie	6 Monate	2-fach-Therapie	3 Monate
15	Lunge	3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	5 Monate
16	Lunge	4-fach-Therapie*	10 Monate	3-fach-Therapie	2 Monate
17	Lunge	4-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-	4 Monate

				Therapie	
20	Lunge	3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
21	Lunge	3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
22	Lunge	4-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
28	Lunge	4-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
30	Lunge	3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	3 Monate
1	Lymphknoten	4-fach-Therapie/ 3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
3	Lymphknoten	4-fach-Therapie/ 3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
13	Lymphknoten	4-fach-Therapie	9 Monate	Nicht erhalten	
19	Lymphknoten	4-fach-Therapie	2 Monate	3-fach-Therapie	4 Monate
23	Lymphknoten	4-fach-Therapie	4 Monate	2-fach-Therapie	7 Monate
26	Lymphknoten	4-fach-Therapie*	9 Monate	2-fach-Therapie	3 Monate
31	Lymphknoten	3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	5 Monate
32	Lymphknoten	3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
33	Lymphknoten	4-fach-Therapie*	2 Monate	3-fach-Therapie	4 Monate
34	Lymphknoten	3-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	4 Monate
35	Lymphknoten	4-fach-Therapie*	4-Fach-Therapie	4-fach-Therapie	unbekannt
25	Mittelohr	4-fach-Therapie	2 Monate	2-fach-Therapie	10 Monate
14	ZNS	4-fach-Therapie	2 Monate	3-fach-Therapie	unbekannt
18	ZNS	4-fach-Therapie	5 Monate	2-fach-Therapie	12 Monate

Über die Hälfte der Patienten des Kollektivs wurde initial mit einer 4-fach Therapie behandelt (56,8%, 21/37). Neun Patienten erhielten eine 3-fach-Therapie (24,3%, 9/37). Eine Chemoprävention mit Isoniazid oder Rifampicin wurde bei sechs Patienten durchgeführt (16,2%, 6/37). Die Patienten mit

Lungentuberkulose erhielten in der Mehrzahl der Fälle als Initialtherapie eine 4-fach-Therapie (61,5%, 8/13). Vier dieser Patienten wurden initial mit einer Kombination aus drei verschiedenen Medikamenten behandelt (30,8%, 4/13). Diese vier Patienten erhielten die 3-fach-Therapie alle für eine Dauer von zwei Monaten.

Bei den Patienten, die zu Beginn der antituberkulösen Therapie mit vier verschiedenen Medikamenten behandelt wurden, variiert die Behandlungsdauer der Initialtherapie zwischen zwei und zehn Monaten. Ein Patient mit Lungentuberkulose (Patient #16) wurde insgesamt zehn Monate mit einer 4-Fach-Kombination behandelt. Im Verlauf zeigte das Antibiogramm Resistenzen gegen Isoniazid, Rifampicin, Protionamid und Rifabutin, weshalb die Therapie nach sechs Wochen auf eine 4-fach-Kombination aus Terizidon, Ethambutol, Protionamid und Moxifloxacin umgestellt wurde.

Die Mehrheit der Patienten mit Lymphknotentuberkulose erhielt eine 4-fach-Therapie (72,7%, 8/11). Diese wurde in 4 Fällen für zwei Monate verabreicht. Zwei Patienten wurden initial für eine Dauer von neun Monaten therapiert und zwei Patienten wurden vier Monate lang behandelt. Drei der elf Patienten mit Lymphknotentuberkulose erhielten zu Beginn der Therapie eine Kombination aus drei verschiedenen Medikamenten (27,3%, 3/11), die bei allen drei Patienten für jeweils zwei Monate verabreicht wurde.

Bei 7 der 37 Patienten des untersuchten Kollektivs wurde eine latente Tuberkulose diagnostiziert. Isoniazid wurde in drei Fällen für neun Monate und in einem Fall für sechs Monate verabreicht. Ein Patient erhielt als Chemoprophylaxe Rifampicin für eine Dauer von sechs Monaten. Ein Patient wurde initial mit einer 3-fach-Kombination behandelt, die nach drei Wochen auf eine Monotherapie mit Isoniazid für insgesamt sechs Monate umgestellt wurde. In einem Fall war die Behandlungsdauer nicht mehr exakt nachvollziehbar.

Patienten mit anderen Manifestationsorten erhielten mit Ausnahme des Patienten mit Humerusmanifestation, der für einige Tage zunächst eine 3-fach-Therapie erhielt, initial eine 4-fach-Therapie.

### **3.5.2 Erhaltungstherapie**

Bei 26 der 37 Patienten schloss sich nach der Initialtherapie eine Erhaltungstherapie an (70,3%, 26/37). Mehr als die Hälfte dieser Patienten (76,9%, 20/26) wurde dabei mit einer 2-fach-Therapie behandelt. Hierbei handelt es sich um 12 Patienten, die initial mit einer 4-fach-Therapie behandelt wurden (46,2%, 12/26) und 8 Patienten die zur Einleitung der Therapie eine 3-fach-Kombination erhielten (30,8%, 8/26). Fünf Patienten erhielten im Anschluss an eine 4-fach-Therapie eine Erhaltungstherapie aus drei verschiedenen Antituberkulostatika (19,2%, 5/26). Ein Patient (Patient #35) erhielt bei multiresistentem Erreger im Anschluss an die 4-fach-Initialtherapie eine 4-fach-Kombination aus Levofloxacin, Linezolid, Terizidon und Capreomycin als Erhaltungstherapie.

Neun Patienten erhielten nach der Initialtherapie keine weitere Erhaltungstherapie mehr (24,3%, 9/37). Darunter befinden sich sieben Patienten mit einer latenten Tuberkulose, die initial mit einer prophylaktischen Monotherapie bestehend aus Isoniazid oder Rifampicin behandelt wurden (18,9%, 7/37). Bei zwei Patienten liegen keine genauen Daten zu einer durchgeführten Erhaltungstherapie vor (5,4%, 2/37).

Von den Patienten mit Lungentuberkulose erhielten insgesamt elf Patienten im Anschluss an die Initialtherapie eine Erhaltungstherapie (84,6%, 11/13). In zehn Fällen bestand diese aus einer 2-fach-Kombination, bestehend aus Isoniazid und Rifampicin (76,9%, 10/13), die bei fünf Patienten für 4 Monate und bei drei Patienten für 3 Monate verabreicht wurde. Jeweils ein Patient wurde für 5

beziehungsweise 6 Monate weiter behandelt. Bei multiresistentem Erreger erhielt ein Patient (Patient # 16) eine 3-fach-Erhaltungstherapie bestehend aus Terizidon, Protionamid und Moxifloxacin für eine Dauer von 2 Monaten. Bei einem Patienten gibt es keine exakten Informationen über eine durchgeführte Erhaltungstherapie.

Von den Patienten mit Lymphknotentuberkulose erhielten zehn Patienten eine Erhaltungstherapie (90,9%, 10/11). Ein Patient (Patient #13) mit Lymphknotenmanifestation erhielt aufgrund einer neunmonatigen Initialtherapie mit einer 4-fach-Kombination keine Erhaltungstherapie. Sieben Patienten wurden mit einer 2-fach-Therapie behandelt (63,6%, 7/11), die in vier Fällen für eine Dauer von vier Monaten verordnet wurde. Die anderen drei Patienten mit 2-fach-Erhaltungstherapie nahmen diese für eine Dauer von 3, 5 und 7 Monaten ein. Ein Patient (Patient #33) erhielt bei Isoniazidresistenz als Erhaltungstherapie eine 3-fach-Kombination aus Cycloserin, Ethambutol und Rifampicin und ein Patient (Patient #35) wurde bei multiresistentem Erreger mit einer 4-fach-Erhaltungstherapie aus Levofloxacin, Linezolid, Terizidon und Capreomycin behandelt.

Bei den beiden Fällen einer disseminierten Form der Tuberkulose ließen sich für einen Patienten Informationen zu einer durchgeführten Erhaltungstherapie ermitteln. Dieser Patient (Patient #12) wurde im Anschluss an die Initialtherapie (4-fach-Therapie) für weitere zehn Monate mit einer 3-fach-Kombination behandelt.

Alle Patienten mit anderen Manifestationsorten erhielten im Anschluss an die Initialtherapie eine Erhaltungstherapie, die in 3 der 4 Fälle für einen Zeitraum von länger als vier Monate verabreicht wurde (75%, 3/4). Die Patienten mit ZNS-Manifestation erhielten eine 2-fach-Kombination (Patient #18) oder eine 3-Fach-Kombination (Patient #14). Patient #25 mit Mittelohrmanifestation erhielt eine 2-fach-Erhaltungstherapie für zehn Monate und der Patient mit Humerusmanifestation (Patient # 29) erhielt eine siebenmonatige 2-fach-Erhaltungstherapie.

### 3.5.3 Resistenzen

Bei fünf Patienten konnten im Antibiogramm Resistenzen des Erregers gegen antituberkulöse Medikamente nachgewiesen werden (13,5%, 5/37). Tabelle 32 zeigt die Resistenzen und die daraufhin angepasste Therapie für den jeweiligen Patienten.

**Tabelle 32: Patienten mit resistenten Erregern sowie die entsprechend angepasste Art und Dauer der Therapie, \* Resistenzlage der Kontaktperson**

Patient #	Manifestation	Resistenzen	Initialtherapie/Dauer	Angepasste Erhaltungstherapie/Dauer
11	Latente Infektion *	I, S	Prophylaxe mit R/ 9 Monate	Keine
16	Lunge	I,R, Rifabutin, Protionamid	Terizidon, E, Protionamid, Moxifloxacin/ 10 Monate	Terizidon, Protionamid, Moxifloxacin/ 2 Monate
26	Lymphknoten	Z	I, E, Z/ 9 Monate	I, R/ 3 Monate
33	Lymphknoten	I	Cycloserin, E, Z, R/ 2 Monate	Cycloserin, R, E/ 4 Monate

35	Lymphknoten	I, E, R, Z, S, Rifabutin	I, E, R, Z/ 2 Monate	Levofloxacin, Linezolid, Terizidon, Capreomycin
----	-------------	-----------------------------	----------------------	--

### 3.6 Anwendung der Scores auf das Düsseldorfer Kollektiv

#### 3.6.1 Übersicht

Alle betrachteten Patienten wurden mit Hilfe drei verschiedener Scores bewertet. Hierbei wurden der Kenneth Jones Score, der Keith Edwards Score und der Ghidry und Habte Score verwendet.

#### 3.6.2 Kenneth Jones Score angewendet auf das Patientenkollektiv

Wird der Kenneth Jones Score auf das untersuchte Patientengut angewendet, so erreichen insgesamt 24 der 37 Patienten bei Erstvorstellung ein Ergebnis von sieben oder mehr Punkten (64,9%, 24/37). Ihre Diagnose gilt unter Anwendung des Scores somit als gesichert und die Indikation zur Therapie ist gegeben. Elf Patienten erreichen fünf oder sechs Punkte (29,7%, 11/37). Ihre Diagnose ist demnach möglich und bei weiteren für Tuberkulose typischen Symptomen ist eine antituberkulöse Therapie indiziert. Zwei der Patienten erreichen eine Punktzahl von vier Punkten. Ihre Diagnose ist nach dem Kenneth Jones Score wahrscheinlich, bedarf aber weiterer Diagnostik (5,4%, 2/37). Das Ergebnis für jeden einzelnen Patienten zeigt Tabelle 33.

**Tabelle 33: Ergebnisse für die untersuchten Patienten bei Anwendung des Kenneth Jones Scores**

Patient #	Punktzahl
1	8
2	7
3	6
4	6
5	11
6	10
7	9
8	5
9	5
10	9
11	8
12	7
13	12
14	8
15	11
16	10
17	9
18	7
19	11

Patient #	Punktzahl
20	9
21	10
22	6
23	4
24	7
25	11
26	6
27	9
28	6
29	4
30	7
31	8
32	5
33	5
34	6
35	8
36	5
37	9

**3.6.3 Keith Edwards Score angewendet auf das Patientenkollektiv**

Mehr als die Hälfte der Tuberkulosepatienten galten als erkrankt und therapiebedürftig, da diese Patienten eine Punktzahl von mehr als sieben erreichten (62,2%, 23/37). Die restlichen 14 Patienten erlangten Punktzahlen zwischen 3 und 6 Punkten. Zum Untersuchungszeitpunkt wäre demnach keine Therapieeinleitung indiziert gewesen (37,8%, 14/37). Die Ergebnisse im Einzelnen zeigt Tabelle 34.

**Tabelle 34: Ergebnisse für die untersuchten Patienten bei Anwendung des Keith Edwards Scores**

Patient #	Punktzahl
1	8
2	9
3	8
4	3
5	8
6	11
7	8
8	4
9	5
10	9
11	7
12	9
13	9
14	6
15	9
16	9
17	0
18	9
19	9

Patient #	Punktzahl
20	12
21	9
22	6
23	3
24	9
25	10
26	9
27	3
28	6
29	9
30	3
31	9
32	6
33	6
34	9
35	3
36	6
37	7

### 3.6.4 Ergebnisse für die untersuchten Patienten bei Anwendung des Ghidey und Habtes Scores

30 der 37 Patienten erfüllen mehr als zwei der fünf Kriterien (81%, 30/37). Bei vier Patienten besteht aufgrund ihres Alters die Indikation zur Therapie obwohl sie nicht drei, sondern nur zwei Kriterien erfüllen. Bei sieben Patienten werden nur zwei oder weniger Kriterien erfüllt, sodass die Indikation zur Therapie nicht gegeben ist. Die Ergebnisse fasst Tabelle 35 zusammen.

**Tabelle 35: Ergebnisse der Patienten im Ghidey und Habte Score sowie die Indikation zur Therapie, \* Therapieindikation aufgrund des Alters**

Patient #	Anzahl positiver Kriterien / Punkte
1	3
2	4
3	5
4	3
5	4
6	5
7	3
8	2
9	2
10	2 *
11	3
12	4
13	2
14	2 *
15	3
16	4
17	4
18	4
19	3

Patient #	Anzahl positiver Kriterien / Punkte
20	4
21	3
22	3
23	3
24	3
25	2
26	1
27	2
28	4
29	2 *
30	2
31	4
32	3
33	3
34	3
35	4
36	3
37	2 *

## 4 Diskussion

### 4.1 Charakterisierung des untersuchten Düsseldorfer Patientenkollektivs

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung eines Patientenkollektives des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf von Kindern und Jugendlichen über einen Zeitraum von insgesamt 13 Jahren.

Bei diesem Kollektiv handelt es sich um 37 an Tuberkulose erkrankte pädiatrische Patienten im Alter von 13 Monaten bis 18 Jahren, die in den Jahren 1998-2011 stationär und ambulant behandelt wurden. Es handelt sich um 22 männliche und 15 weibliche Patienten. Das Geschlechterverhältnis von 1:0,7 ist typisch für an Tuberkulose erkrankte deutsche sowie ausländische Staatsangehörige (Robert-Koch-Institut 2014).

Der Anteil an Patienten, die im Ausland geboren wurden steigt in der Bundesrepublik Deutschland seit Jahren kontinuierlich an. Im Jahr 2012 gab es in Deutschland laut Robert-Koch-Institut genauso viele Tuberkulosepatienten deutscher wie ausländischer Herkunft (Robert-Koch-Institut 2014). Im untersuchten Patientenkollektiv liegen davon etwas abweichende Verhältnisse vor. Von den 37 Patienten sind über die Hälfte der Patienten (54,1%, 19/37) in Deutschland geboren. Jedoch haben 63,2% (63,2%, 12/19) dieser Patienten einen Migrationshintergrund. Daten bezüglich des Geburtslandes der Eltern werden seit 2011 auch im Register des Robert-Koch-Institutes erfasst, da das Geburtsland des Kindes weniger mit dem Erkrankungsrisiko korreliert als das der Eltern und Bezugspersonen. Bei nachfolgenden Untersuchungen zum Thema Erkrankungsrisiko bei Kindern sollten demnach die Geburtsorte der Eltern immer berücksichtigt werden.

Im untersuchten Düsseldorfer Patientenkollektiv litt die größte Gruppe der Patienten (35,1%, 13/37) an einer Lungentuberkulose. Die Lungenmanifestation ist sowohl beim erwachsenen als auch beim pädiatrischen Patienten die häufigste Manifestation (Graham et al. 2012; Detjen & Magdorf 2009). Werden die Manifestationsorte der anderen Fälle des beschriebenen Kollektivs als „extrapulmonale Manifestationen“ zusammengefasst, zeigt fast die Hälfte der Patienten eine extrapulmonale Manifestation (64,9%, 24/37).

Diese Beobachtung deckt sich mit den Beschreibungen von Thornton, dass ungefähr ein Drittel der pädiatrischen Tuberkulosepatienten an extrapulmonalen Formen leidet (Thornton 1985). Detjen und Magdorf geben für die extrapulmonale Tuberkulose bei pädiatrischen Patienten in Deutschland einen Anteil von etwa 23% an (Detjen & Magdorf 2009).

Im Vergleich publizierter Fälle extrapulmonaler Manifestationen mit den in dieser Arbeit ermittelten Daten finden sich deutliche Übereinstimmungen. Maltezou et al. beschrieben eine Lymphknotenmanifestation bei der Mehrzahl pädiatrischer Patienten einer griechischen Kohorte mit extrapulmonaler Tuberkulose (Maltezou et al. 2000). Im Falle der von Maltezou et al. in Athen ermittelten Daten beträgt der Anteil 48% der Patienten. Auch Brinkmann et al. beschreiben die Lymphknotentuberkulose als häufigste extrapulmonale Form der Tuberkulose bei Kindern (Brinkmann et al. 2012). Im Düsseldorfer Kollektiv wiesen ebenfalls fast die Hälfte der Patienten mit extrapulmonaler Manifestation eine Lymphknotenmanifestation auf (45,8%, 11/24).

Seltener kommt es zu einem Befall des ZNS. Das Robert-Koch-Institut gibt für die Häufigkeit eines ZNS-Befalls als Form einer extrapulmonalen Manifestation der Tuberkulose 1,3% an (Robert-Koch-Institut 2010). Zum einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die vorliegende Untersuchung. Zwei der Düsseldorfer Patienten waren an einer tuberkulösen Meningitis erkrankt (5,4%, 2/37).

Im Vergleich zu den RKI und den Düsseldorfer Daten ist der Prozentsatz in der von Maltezou untersuchten Gruppe höher. Im Athener Kollektiv waren 15,7% (16/102) der Patienten an einer tuberkulösen Meningitis erkrankt (Maltezou et al. 2000). Hier ist jedoch die Patientenzahl deutlich geringer und die Untersuchung schloss ausschließlich Patienten mit extrapulmonalen Formen der Tuberkulose ein, sodass dies den Unterschied erklären könnte.

Eine weitere Form der extrapulmonalen Manifestation stellt die disseminierte Infektion dar. In Deutschland ist diese Form am seltensten. Laut Robert-Koch-Institut ist der Anteil geringer als 1% der Fälle (Robert-Koch-Institut 2010). Maltezou et al. beschrieben eine Häufigkeit von 2,9% (3/102)(Maltezou et al. 2000). Auch hier spielt zum einen die geringere Patientenzahl als auch die isolierte Betrachtung extrapulmonaler Erkrankungen eine Rolle für die im Vergleich hohe Anzahl von Patienten mit disseminierter Tuberkulose. In dieser Untersuchung befinden sich zwei Patienten mit disseminierter Erkrankung (5,4%, 2/37).

In Zusammenschau der Ergebnisse entspricht die vorliegende Patientengruppe vor allem hinsichtlich epidemiologischer Kriterien, wie der Geschlechter- und Altersverteilung und dem Migrationshintergrund den vom RKI für Deutschland beschriebenen Beobachtungen. Auch die verschiedenen Formen der Erkrankung (Lungen- und Lymphknotentuberkulose) entsprechen in Ihrer Häufigkeit den weltweiten und in Deutschland ermittelten Daten.

#### **4.2 Anamnese und klinischer Befund der Düsseldorfer Patienten**

Anhand retrospektiver Daten aller an Tuberkulose erkrankten und im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin ambulant bzw. stationär behandelten pädiatrischen Patienten aus den Jahren 1998-2011 wird gezeigt, wie häufig typische anamnestiche Informationen dokumentiert wurden und für Tuberkulose typische klinische Symptome auftraten. Hierbei wird dem Symptom Husten ein besonderer Stellenwert beigemessen, denn Husten ist sowohl in der Erwachsenen- als auch in der Kinderheilkunde ein als typische assoziiertes Symptom für eine Erkrankung mit *M. tuberculosis*.

Für das Symptom Husten ließ sich eine Sensitivität von 43% innerhalb der selektierten Gruppe ermitteln. Da in dieser Arbeit nur Patienten, die tatsächlich an Tuberkulose erkrankt waren, betrachtet wurden, können die Spezifität sowie der positive prädiktive Wert nicht berechnet werden.

Husten ist ein unspezifisches Symptom, das gerade in der Pädiatrie zu zahlreichen Differentialdiagnosen führt. Außerdem, und das belegt auch die vorliegende Untersuchung, zeigen gerade junge Patienten unter sechs Jahren selten Husten im Rahmen einer Tuberkulose. Die einzige Altersgruppe, in der das Auftreten von Husten häufiger war als das Auftreten von Nicht-Husten war die Altersgruppe 4 mit Patienten älter als zehn Jahren. Allerdings finden sich unter den 37 Patienten auch nur 13 Patienten mit Lungenmanifestationen, die in 92,3% der Fälle in den Altersgruppe 3 und 4 zu finden sind. Von diesen 13 Patienten husteten 9, also knapp 70% der Patienten. Das Auftreten von Nicht-Husten in einer pädiatrischen Population mit Tuberkulose hängt also auch mit der Häufigkeit extrapulmonaler Manifestationsformen zusammen.

Marais et al. beschrieben im Jahr 2005 deskriptiv 151 Fälle pädiatrischer Tuberkulose-Patienten in Südafrika. Hierbei wurden alle Kinder eingeschlossen, die mit mehr als 2 Wochen andauerndem Husten, der nicht erfolgreich mit nicht-antituberkulösen Antibiotika behandelt werden konnte, in einer Klinik vorstellig wurden. Von den 151 Patienten litten 16 (10,6%) an einer Lungentuberkulose, die restlichen Patienten waren an viralen oder bakteriellen Infektionen erkrankt (Marais, Gie, Obihara, et al. 2005). Hier lässt sich ein positiver prädiktiver Wert von 0,1 berechnen,

der bei einer Inzidenz von 1.000 auf 100.000 Einwohner Südafrikas sehr gering erscheint (Pietersen et al. 2014).

In dieser Arbeit wurden zudem drei verschiedene pädiatrische Scores zur klinischen Beurteilung der Infektion mit *M. tuberculosis* betrachtet und auf das Düsseldorfer Kollektiv angewendet. In allen drei Scores ist Husten als Kriterium vorhanden (Edwards 1987; Stegen et al. 1969; Ghidry & Habte 1983).

Husten ist besonders im Fall der Lungenmanifestation und bei älteren Patienten (hier Altersgruppe 4) typisch. In jüngeren Altersgruppen kommt dieses klinische Symptom jedoch nicht regelhaft vor. Es zeigt sich aber, dass persistierender Husten, vor allem bei Kindern aus Hochrisikoländern zur Abklärung einer Infektion mit *M. tuberculosis* führen sollte (Morice 2004).

Neben Husten sind Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, auch bekannt als B-Symptome typisch für eine Infektion mit *M. tuberculosis* beim Erwachsenen (Perez-Velez 2012). Diese Auswertung zeigt, dass die klassische Symptom-Trias nur bei einem kleinen Bruchteil der Patienten vorkommt (2,7%, 1/37).

Die einzelnen Symptome: Husten, Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß kommen bei einigen Patienten vor. Am häufigsten konnte hierbei Fieber festgestellt werden (40,5%, 15/37). Allerdings ist auch die Erhöhung der Körpertemperatur bei vielen viralen sowie bakteriellen Infektionen im Kindesalter zu beobachten und daher als einzelnes Symptom unspezifisch. Zwar zeigte in der beobachteten Gruppe die Mehrheit der Säuglinge und Jugendlichen Fieber, unter den Klein- und Grundschulkindern gab es jedoch kaum Patienten mit Fieber (10,8%, 4/37).

Ein nachweisbarer Gewichtsverlust zeigte sich nur bei acht Patienten (21,6%, 8/37). Bei diesen Patienten handelte es sich in der Mehrheit um Schulkinder im Alter von über sechs Jahren. Nachtschweiß wurde nur bei fünf Patienten des Kollektivs beobachtet (13,5%, 5/37). Auch hier handelt es sich in der Mehrheit der Fälle um ältere Kinder. Gerade Gewichtsverlust und Nachtschweiß sind eher Begleitsymptome eines erwachsenen Patienten. Dies bestätigen die hier vorgestellten Ergebnisse. Zum einen wird Nachtschweiß bei kleinen Kindern nicht unbedingt bemerkt, da sie sich selbst nicht dazu äußern, und es zeigt sich auch bei onkologischen Erkrankungen, die beim erwachsenen Patienten ebenfalls typischerweise mit B-Symptomen einhergehen, dass pädiatrische Patienten diese Symptome nicht regelhaft zeigen (de Lima et al. 2016). Jedes einzelne Symptom kann zwar im Rahmen einer Infektion mit *M. tuberculosis* auftreten, sie führen aber gerade bei jungen Patienten zu zahlreichen Differentialdiagnosen und haben daher eine sehr geringe Sensitivität. Bei anhaltendem Husten, Nachtschweiß und Gewichtsverlust muss eine Tuberkulose-Erkrankung in jedem Fall differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (Detjen & Magdorf 2009). Nur wenige der Patienten wurden aber aufgrund dieser Symptome vorstellig. Husten, Nachtschweiß und Gewichtsverlust sollten daher beim pädiatrischen Patienten nicht als die Hauptsymptome für eine Tuberkulose-Erkrankung angesehen werden. Hingegen scheint eine Kombination dieser Symptome mit dem anamnestischen Kriterium des Kontakts zu einer erkrankten Person wegweisend für die Diagnose einer Tuberkulose zu sein.

### **4.3 Diagnostik der Düsseldorfer Patienten**

Die klinische und laborchemische Diagnose einer Tuberkulose Erkrankung beim Kind war bzw. ist Thema zahlreicher Studien weltweit. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind nahezu identisch: die Diagnose einer Infektion mit *M. tuberculosis* bei pädiatrischen Patienten stellt den behandelnden Arzt vor eine große Herausforderung (Cuevas et al. 2012; Osborne 1995; Hesselting et al. 2002). In dieser

Arbeit wurden alle diagnostischen Mittel, die zur Diagnosestellung einer Tuberkulose verwendet werden betrachtet.

Der Tuberkulin-Hauttest ist ein Standardverfahren in der Diagnostik einer Tuberkuloseinfektion und ein positives Ergebnis spricht bei immunkompetenten Kindern in Niedrigrisiko-Ländern auch für eine Infektion mit dem Erreger (Marais, Gie, Schaaf, et al. 2006). In Hochrisiko-Ländern hingegen kommt ein positiver Tuberkulin-Hauttest auch bei zufällig ausgewählten, gesunden Kindern vor (Obihara et al. 2006), denn in vielen afrikanischen und asiatischen Ländern wird mit dem BCG-Impfstoff noch regelhaft gegen Tuberkulose geimpft. In Deutschland wird die BCG-Impfung nicht mehr empfohlen.

Aufgrund der Reaktion der geimpften Antigene mit dem Proteingemisch des Hauttests kann es zu einer falsch-positiven Reaktion kommen und für BCG-geimpfte Patienten wird deshalb auch erst ein größerer Indurationsmesser als positives Testergebnis gewertet (Hauer et al. 2006). Eine latente Infektion zeigt in der Diagnostik ebenfalls eine positive Reaktion im TST. Hierbei muss vor Einleitung einer rein prophylaktischen Therapie in jedem Fall ausgeschlossen werden, dass eine aktive Erkrankung vorliegt.

Der Tuberkulin-Hauttest wurde bei der Mehrzahl der Patienten angewendet (83,8%, 31/37) und fiel in allen Fällen positiv aus. Es zeigt sich also eine Sensitivität des Tuberkulin-Hauttests von 100%, die Berechnung der Spezifität wäre hierbei jedoch aussagekräftiger. Diel et al. berechneten eine Sensitivität von 84,95% bei der Zusammenschau sieben verschiedener Studien (Diel et al. 2011). Im Vergleich umfasst die Metaanalyse ein deutlich größeres Kollektiv, das außerdem im Durchschnitt vier Jahre jünger ist als das Düsseldorfer Kollektiv. Beides können Gründe dafür sein, dass die Sensitivität in der Analyse von Diel et al. unter der in dieser Arbeit berechneten Sensitivität liegt und zusätzlich wäre die Berechnung der Spezifitäten interessant, die jedoch aufgrund des Ausschlusses gesunder Patienten aus dem Kollektiv nicht möglich ist.

Mit dem IGRA gibt es seit einigen Jahren einen weiteren immunologischen Test zur Detektion von *M. tuberculosis*, der in vitro durchgeführt werden kann. Es gibt sehr viele Studien, die sich mit der Sensitivität dieses Testverfahrens bei behandlungsbedürftiger Tuberkulose sowie deren Vergleichbarkeit mit dem Tuberkulin-Hauttest befassen (Hauer et al. 2006). Pai et al. zeigten anhand eines Vergleiches von 29 Studien, dass die Sensitivität von IGRA und TST ungefähr gleich hoch liegen, wobei der TST sogar eine höhere Sensitivität aufweisen kann (Pai et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich ein ähnliches Bild. Alle erkrankten Patienten, bei denen ein TST durchgeführt wurde, zeigten eine ausreichend große Induration. Der TST erreichte somit eine Sensitivität von 100%. Das IGRA erzielte eine Sensitivität von 90,9%, da von elf Patienten, bei denen ein IGRA durchgeführt wurde, zehn Patienten ein positives Ergebnis erzielten. IGRA und TST können demnach als gleichwertige Testverfahren angesehen werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Mandalakas et al. in einer 2010 veröffentlichten Studie. Die Sensitivität und Spezifität beider Testverfahren ist gleichwertig und verschlechtert sich auch gleichermaßen bei jüngeren oder immundefizienten Kindern (Mandalakas et al. 2011). Bei allen Kindern der Altersgruppen 1 und 2, die ein IGRA zur Diagnostik erhielten fiel der Test positiv aus. Mandalakas et al. beschrieben zwar eine niedrigere Sensitivität von TST und IGRA bei Patienten unter fünf Jahren, erklärten jedoch selbst, dass es nur wenige Daten und daher nur geringe Patientenzahlen gibt. Ein signifikanter Unterschied konnte daher nicht gezeigt werden (Mandalakas et al. 2011).

Die Stärke des IGRA liegt in der Differenzierung zwischen *M. tuberculosis* und atypischen Mykobakterien. Hier zeigt der IGRA sowohl eine bessere Sensitivität als auch Spezifität (Hermansen et al. 2014). Da in der vorliegenden Untersuchung keine Patienten mit atypischer Mykobakteriose eingeschlossen wurden, kann diese Aussage nicht anhand konkreter Daten diskutiert werden.

Mit der PCR gelingt der molekulargenetische Nachweis von *M. tuberculosis*. Hier reichen bereits wenige Bakterien für ein positives Testergebnis aus. Ein weiterer Vorteil ist die Schnelligkeit des Verfahrens. In der Literatur wird die Spezifität mit Werten um 60% und die Sensitivität mit Werten um 56% angegeben (Gomez-Pastrana et al. 1999).

Bei 31 Patienten des Düsseldorfer Kollektivs wurde eine PCR durchgeführt, die in 17 Fällen ein positives Ergebnis erbrachte. Es lässt sich somit eine Sensitivität von 48,1% errechnen. Es zeigt sich, dass die PCR zur Diagnostik einer Tuberkuloseinfektion gerade bei jungen Kindern keine hohe Sensitivität hat. Dies könnte zum einen an der Problematik der Materialgewinnung und zum anderen auch an den geringen Materialmengen liegen. Trotzdem ist die PCR in der Diagnostik der Tuberkulose ein heutzutage nahezu unverzichtbares Verfahren.

Bei einer Tuberkuloseerkrankung ist die radiologische Untersuchung des Thorax ein diagnostisches Standardverfahren. Ein Patient zeigte trotz der Diagnose einer Lungentuberkulose keine radiologischen Veränderungen innerhalb der Lunge. Hierbei handelt es sich um ein achtjähriges Mädchen, das aufgrund von Husten mit Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß vorstellig geworden war. Im Sputum konnten schließlich säurefeste Stäbchen nachgewiesen werden, was für eine Lungenmanifestation spricht. Trotzdem war das Röntgenbild unauffällig. In diesem Fall sprachen die Anamnese mit den beschriebenen klinischen Symptomen und die mikroskopisch nachgewiesenen säurefesten Stäbchen für eine Tuberkuloseinfektion. Ein Kontakt zu einer erkrankten Person war nicht eruierbar. Möglicherweise war es nach Infektion zu einer Eindämmung des Erregers durch das Immunsystem gekommen, weshalb die Krankheit sich nicht weiter manifestierte und so auch keine radiologischen Veränderungen zu sehen waren. Differentialdiagnostisch kommt eine Infektion mit atypischen Tuberkuloseerregern als Ursache für die beschriebene Klinik in Betracht.

Um falsch negative Ergebnisse zu verhindern schlugen auch Graham et al. vor, dass zwei unabhängige Radiologen die Röntgenbilder begutachten sollten, da intrathorakale Tuberkuloseerkrankungen beim Kind oftmals schwer zu erkennen sind (Graham et al. 2012).

Zur Diagnose einer pulmonalen Manifestation gehört neben der radiologischen Diagnostik auch die Gewinnung und Untersuchung von Sputumproben. Dass dies gerade in der Pädiatrie bei Kindern eine schwer durchführbare Prozedur ist, zeigen verschiedene Studien (Brown et al. 2007; Zar et al. 2005). Zum einen können Säuglinge und Kleinkinder nicht elektiv Sputum produzieren und zum anderen sind die Keimzahlen im kindlichen Sputum gering (Brown et al. 2007; Newton et al. 2008; Perez-Velez & Marais 2012). Am häufigsten wurden Sputumproben von Kindern über 10 Jahren gesammelt und untersucht. Diese waren in den meisten Fällen negativ. Diese Arbeit bestätigt, dass die Untersuchung von Sputumproben bei pädiatrischen Patienten zur Diagnostik einer Tuberkulose aufgrund der Durchführung und der geringen Materialmenge zumindest problematisch ist.

Alternativ kann eine BAL durchgeführt werden, um Sekret aus der Lunge zu gewinnen. Diese Möglichkeit wird in der Literatur vor allem als Methode für die Diagnostik einer Tuberkulose beim Säugling diskutiert, da hier nur wenige alternative Möglichkeiten der Sekretgewinnung aus dem Bronchialsystem bestehen. Diese Methode wird aufgrund ihrer Invasivität aber nur selten verwendet und es gibt dementsprechend wenige Daten in der Literatur. In Studien, die der Sputumprobe eine

durch eine gastrale Lavage gewonnene Probe gegenüberstellen zeigen sich für die Sputumprobe hinsichtlich der Sensitivität eindeutig bessere Ergebnisse (Brown et al. 2007; Zar et al. 2005). Hierbei ist allerdings darauf hinzuweisen, dass es sich um eine Studie an erwachsenen Patienten handelt und es deshalb fraglich ist in wie weit sich die Ergebnisse für ein pädiatrisches Kollektiv reproduzieren lassen würden.

#### **4.4 Therapie der Patienten**

Die WHO veröffentlichte im Jahr 2010 erstmals gesonderte Empfehlungen zur Behandlung der Tuberkulose beim Kind. Hierbei werden zwei Patientengruppen unterschieden. Patienten aus Ländern mit niedriger HIV-Prävalenz und niedriger Prävalenz von Isoniazid-resistenten Erregern sowie HIV-negative Patienten erhalten bei Lungen- oder Lymphknotentuberkulose initial eine 3-fach-Therapie für zwei Monate gefolgt von einer 2-fach-Therapie für vier Monate.

Patienten aus Ländern mit hoher HIV-Prävalenz oder aus Gebieten, in denen häufig Erreger mit Isoniazidresistenz auftreten oder Patienten mit stark ausgedehntem Befall einer pulmonalen Tuberkulose bei niedriger HIV-Prävalenz und niedrigem Risiko für einen Erreger mit Isoniazidresistenz erhalten eine 4-fach-Therapie für zwei Monate und im Anschluss eine 2-fach-Erhaltungstherapie für vier Monate (WHO 2010).

Die Patienten des Düsseldorfer Kollektivs erhielten in der Mehrzahl der Fälle initial eine 4-Fach-Therapie (56,8%, 21/37). Es ist davon auszugehen, dass zum einen zwar die meisten Patienten des Kollektivs in Deutschland geboren sind, aber trotzdem aus Hochrisikoländern stammen, oder Familienangehörige haben, die weiter in Ländern mit hoher Tuberkulose-Prävalenz leben. Eine 4-fach-Therapie bei Säuglingen und Kleinkindern stellt dem hohen Risiko einer tuberkulösen Meningitis oder einer disseminierten Tuberkulose die Nebenwirkung eines weiteren Therapieelementes als das kleinere Risiko gegenüber (WHO 2010). Grundsätzlich erbringt die Therapie mit einer Kombination aus mehreren Medikamenten den Vorteil, dass einer Resistenzbildung vorgebeugt wird. Zu den Risiken zählen besonders Nebenwirkungen, aber auch eine schlechtere Compliance aufgrund der Anzahl der einzunehmenden Medikamente.

Nach Empfehlungen der WHO sollen Patienten mit multiresistenten Erregern (MDR-TB) eine Kombinationstherapie erhalten, die Fluorchinolone beinhaltet (Graham 2011). Beide Fälle einer MDR-TB aus dem hier untersuchten Düsseldorfer Patientenkollektiv erhielten diese Wirkstoffgruppe in Kombination mit weiteren Wirkstoffen.

Bei sieben Patienten des Kollektivs wurde eine latente Tuberkulose diagnostiziert. Alle Patienten erhielten eine Therapie. In sechs Fällen handelte es sich hierbei um eine Behandlung mit Isoniazid, in einem Fall wurde bei Isoniazidresistenz mit Rifampicin behandelt. Soweit nachvollziehbar wurde diese Therapie für mindestens sechs und maximal neun Monate verabreicht. Eine sehr lange Therapiedauer zur Prophylaxe der Erkrankung könnte allerdings zur Verschlechterung der Compliance bei Patienten und Eltern führen. Um eine höhere Compliance zu erzielen, wurden Studien mit kürzerer Therapiedauer zur Behandlung einer latenten Tuberkulose durchgeführt. Ena et al. verglichen in einer Meta-Analyse die 6-monatige Isoniazid-Therapie mit einer sogenannten short-course Therapie mit Rifampicin und Isoniazid, die nur drei Monate lang gegeben werden muss. Die Studie kam zu äquivalenten für beide Ansätze. Jedoch bestand in dieser Studie das Patientengut nur aus erwachsenen Patienten. Solch eine Kurzzeit-Therapie könnte auch in der Pädiatrie sinnvoll sein. Eine kürzere Behandlungsdauer und eine kürzer andauernde Verpflichtung ambulante Kontrollen

durchführen zu müssen, könnte die Compliance erhöhen und somit einen höheren Behandlungserfolg erbringen (Ena & Valls 2005).

#### **4.5 Anwendung diagnostischer Scores auf ein Patientenkollektiv in Deutschland**

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene diagnostische Scores dargestellt und auf das Düsseldorfer Patientenkollektiv angewendet. Im Vergleich erzielte der Kenneth Jones Score mit einer Sensitivität von 94,6% die höchste Sensitivität. Der Score von Ghidey und Habte erreichte eine Sensitivität von 81% und der Keith Edwards Score erkannte 23 der 37 Patienten als erkrankt und erreichte somit eine Sensitivität von 62,2%.

Es stellt sich die Frage, ob die verwendeten Scores auf ein breiteres deutsches Patientenkollektiv von an Tuberkulose erkrankten pädiatrischen Patienten anwendbar sind, bzw. sich die klinische Anwendung anbietet.

##### **4.5.1 Kenneth Jones Score**

Der Kenneth Jones Score bezieht sich vorwiegend auf laborchemische und radiologische Befunde. Klinische und anamnestische Kriterien stehen im Hintergrund. Tuberkulose typische Symptome (z.B. Husten, Fieber) werden nicht explizit eingeschlossen. Durch Anwendung des Scores wurden 35 Infektionen richtig erkannt (94,6%, 35/37), denn selbst die Patienten, die nur fünf oder sechs Punkte erhalten hatten (29,7%, 11/37), zeigten weitere, durch den Score nicht erfasste Symptome, was eine Therapie indiziert hätte. Zwei Patienten erhielten nur vier Punkte im Scoring System, so dass die Tuberkulose zwar als „möglich“ betrachtet wurde, eine Indikation zur Therapie aber noch nicht vorlag.

Bei dem ersten Patienten (Patient #23) war die klinische Diagnose schwierig, da dieser Patient mit Lungentuberkulose keinerlei für Tuberkulose typische klinische Hinweise in der körperlichen Untersuchung zeigte. Die radiologischen Befunde sowie eine zervikale Lymphknotenschwellung führten zunächst zur Verdachtsdiagnose einer Lymphadenitis oder eines Lymphoms. Erst durch die molekulargenetische Untersuchung (PCR) eines entnommenen Lymphknotens gelang die Diagnose einer Infektion mit *M. tuberculosis*.

Der zweite Patient (Patient #29) litt an einer tuberkulösen Osteomyelitis des Humerus. Auch hier stellte sich die Diagnosestellung als herausfordernd dar, denn der Patient zeigte klinisch keine auf Tuberkulose hinweisenden Auffälligkeiten und hatte nur fraglich Kontakt zu einer infizierten Person. Auch hier erbrachte erst drei Wochen nach Erstvorstellung eine molekulargenetische Untersuchung des Biopsiematerials des Humerus die Diagnose. In beiden Fällen führte erst eine ergänzende Biopsie und die daraufhin durchgeführte molekulargenetische Untersuchung des gewonnenen Materials zur Diagnose oder Bestätigung der Verdachtsdiagnose.

Bei einem verdächtigen und biopsierbaren Herdbefund, beispielsweise in Lymphknoten oder knöchernem Gewebe, sollte nicht auf eine Biopsie zur Diagnosesicherung verzichtet werden, wenn der Erreger anderweitig nicht zu bestimmen und zu differenzieren ist. Hierbei ist der Nutzen des Übertretens einer „Biopsie-Schwelle“ höher als die Risiken, die eine Biopsie birgt.

Die Kriterien des Kenneth Jones Score müssten also daraufhin angepasst und erweitert werden. Es sollte der Befund aus einer möglichen Biopsie, der molekulargenetische Nachweis durch PCR sowie ein IGRA mit in die Bewertung einbezogen werden.

Mit solch einem ausführlichen und detaillierten Testverfahren wäre es sicherlich möglich im ambulanten Rahmen verdächtige Patienten zu detektieren und spätestens im stationären Rahmen (Biopsie, PCR) die Diagnose einer Tuberkuloseerkrankung zu stellen.

Bei der Beurteilung dieses Scores anhand des Düsseldorfer Kollektivs muss berücksichtigt werden, dass die 37 Patienten eine Selektion an Tuberkulose erkrankter Patienten darstellen. Der Score sollte jedoch auch nur auf Patienten angewendet werden, bei denen der Verdacht auf eine Tuberkulose aufgrund typischer anamnestischer (z.B. stattgehabter Kontakt zu erkrankter Person) und klinischer Faktoren besteht. Klinisch sollte bei unklarem Fieber, vor allem in Zusammenhang mit Lymphknotenschwellung an eine Tuberkulose gedacht werden und hier kann anhand des Scores bereits eine erste Einschätzung erfolgen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine Tuberkulose vorliegt und ob weitere Diagnostik eingeleitet werden sollte. Das gleiche gilt für Patienten mit Kontakt zu einer erkrankten Person, hier liegen in den meisten Fällen noch gar keine weiteren Symptome vor, sodass mit einfachen Hilfsmitteln auf die sich auch der Score bezieht (z.B. TST) eine Risikoabschätzung gelingt.

Der Kenneth Jones Score stützt sich vor allem auf einfache Labordiagnostik. Klinische Kriterien werden kaum berücksichtigt und im Lichte neuer Technologien verliert er heutzutage an Bedeutung.

#### **4.5.2 Keith Edwards Score**

Bis auf den Tuberkulin-Hauttest enthält der Keith Edwards Score nur klinische oder anamnestische Parameter. Weitere diagnostische Methoden, wie radiologische oder molekulargenetische Testverfahren, spielen dabei keine Rolle. Das zeigen auch die Ergebnisse, die eine Anwendung des Scores auf das Düsseldorfer Kollektiv erbrachten. Nur 23 von 37 Patienten wurden durch den Score richtig als erkrankt erkannt. Die Sensitivität dieses Testverfahrens lag bei 62,2%. Die restlichen 14 Patienten hätten bei alleiniger Score-gestützter Diagnostik primär keine Therapie erhalten. Bei genauerer Betrachtung dieser Patienten fällt auf, dass es sich hierbei um Kinder handelt, die nur einzelne Tuberkulose-typische Symptome zeigen (Husten, Fieber, Lymphknotenschwellung) und an einer latenten oder lokalisierten Tuberkulose litten. Auch bei Anwendung anderer Scoringssysteme erhalten diese Patienten wenige Punkte.

Dieses Ergebnis bestätigt aber die eigentliche Intention des Scores. Viele Kinder in Papua Neu Guinea, dort wo der Score entwickelt wurde, wurden verfrüht oder ohne jegliche Indikation antituberkulös behandelt. Um dies zu verhindern und das Auftreten von Resistenzen einzudämmen, sollte das medizinische Personal mit Hilfe des Scores die Wahrscheinlichkeit für eine Infektion mit *M. tuberculosis* einschätzen können bzw. eine Nicht-Durchführung der Therapie begründen können. In einem Niedrig-Prävalenzland wie Deutschland, in dem eine Tuberkulose gerade beim Kind im Vergleich viel seltener vorkommt besteht die Intention darin, die seltenen Fälle richtig zu erkennen und eine Durchführung der Therapie zu begründen. Der Keith Edwards Score, der vor allem die Klinik und Anamnese berücksichtigt, ist aufgrund fehlender und heutzutage routinemäßig durchgeführter laborchemischer und technologischer Parameter zur Anwendung in deutschen Kliniken nicht geeignet.

#### **4.5.3 Ghidey und Habte Score**

Die fünf im Score verwendeten Parameter sind eine Kombination aus Anamnese, Klinik und radiologischen sowie laborchemischen Befunden, die in der Diagnostik einer Tuberkulose in Deutschland obligatorisch sind. Damit deckt sich die Beobachtung, dass mit diesem Score die Mehrheit der Düsseldorfer Patienten korrekt als erkrankt erkannt werden konnten. Die Sensitivität liegt bei 81%. Im Vergleich hierzu ist der Kenneth Jones Score noch etwas genauer, denn er bietet mit Hilfe von 8 Kriterien, die pro Kriterium unterschiedlich viele Punkte geben können eine noch differenziertere Bewertung als der Ghidey und Habte Score.

Nur ein Patient des Düsseldorfer Kollektivs erfüllte zu wenige Kriterien (Patient #23). Dieser Patient wurde auch vom Kenneth Jones Score nicht als erkrankt erkannt. Wie bereits oben beschrieben führte bei diesem Patienten die Untersuchung eines entfernten Lymphknotens zur Diagnose und dieses Kriterium fehlt auch im Score von Ghidey und Habte.

Die Vorteile des Ghidey und Habte Score sind aber trotz seines Hintergrundes in der Anwendung für ein Entwicklungsland, nicht zu unterschätzen. Für die erste Vorstellung eines Kindes z.B. beim niedergelassenen Pädiater könnte die Anwendung dieses Scores aufgrund der hohen Sensitivität bereits einen Hinweis auf eine mögliche Infektion mit *M. tuberculosis* erbringen und somit die Diagnostik beschleunigen. Verglichen mit dem Kenneth Jones Score ist dieser aufgrund des Einschlusses weiterer anamnestischer Kriterien neben der heutzutage standardmäßig angewendeten Labordiagnostik für den ambulanten Gebrauch in der Kinderarztpraxis noch genauer und damit geeigneter.

#### **4.6 Schlussfolgerung**

Die Hypothese, dass das Symptom Husten bei pädiatrischen Patienten, die mit *M. tuberculosis* infiziert sind, regelhaft vorkommt, kann anhand der in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht bestätigt werden. Husten ist nur eines von mehreren Symptomen, die hinweisend auf eine Erkrankung mit *M. tuberculosis* sein können, jeweils allein genommen jedoch in der Pädiatrie zu zahlreichen Differentialdiagnosen führen, die in einem Niedrig-Prävalenzland wesentlich häufiger auftreten als Tuberkulose. Es konnte gezeigt werden, dass eine gründliche Anamnese, insbesondere die Frage nach Kontakt zu einer erkrankten Person, eine bedeutendere Rolle in der raschen Diagnose der Tuberkuloseinfektion beim Kind einnimmt als die klassischen Symptome Husten, Appetit- und Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß. Mit Hilfe von klinischen Scores kann die Diagnostik einer Infektion mit *M. tuberculosis* im ambulanten und stationären Bereich weiter vereinfacht und beschleunigt werden. Für den ambulanten oder prästationären Bereich ist aufgrund der Betonung anamnestischer und klinischer Faktoren der Ghidey und Habte Score geeignet, wohingegen der Kenneth Jones Score aufgrund des Beurteilens zahlreicher laborchemischer Befunde für den stationären Sektor geeignet ist. Das Ziel ist jeweils eine schnelle Diagnose der Erkrankung und frühzeitige sowie rationale Einleitung einer adäquaten Therapie. Tuberkulose ist keine Medizinergangenheit und darf gerade in Zeiten mit großem Zustrom von Menschen aus Hochrisikoländern in der Differentialdiagnose nicht in Vergessenheit geraten.

## 5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anteil aktiver Tuberkulose-Formen nach einer Infektion (Marais et al. 2004).....	5
Tabelle 2: Fragenkatalog zur Identifikation pädiatrischer Patienten, die diagnostisch weiterer Abklärung bedürfen (Magdorf & Detjen 2008) .....	7
Tabelle 3: Positiver Tuberkulin-Hauttest in Abhängigkeit von Risikofaktoren (Brinkmann et al. 2012).....	7
Tabelle 4: Dosierungen von Antituberkulostatika beim Erwachsenen (Schaberg et al. 2001).....	15
Tabelle 5: Dosierung der Standard-Antituberkulostatika bei Kindern und Jugendlichen (Schaberg et al. 2012) .	16
Tabelle 6: Dosierungen von Antituberkulostatika bei Neugeborenen (Skevaki & Kafetzis 2005) .....	18
Tabelle 7: Zweitrang-Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose im Kindesalter (Schaberg et al. 2012) ....	19
Tabelle 8: Darstellung der Elemente des verwendeten tabellarischen Erfassungsbogens mit Erläuterungen .....	23
Tabelle 9: Parameter und Punktzuordnung nach Jones et al. (Stegen et al. 1969) .....	26
Tabelle 10: Bewertung der jeweiligen Ergebnisse nach Durchführung des Kenneth Jones Score (Stegen et al. 1969).....	28
Tabelle 11: Parameter und Punktzuordnung nach Edwards et al. (Edwards 1987).....	29
Tabelle 12: Parameter nach Ghidey und Habte (Ghidey & Habte 1983).....	32
Tabelle 13: Stammdaten der Patienten.....	33
Tabelle 14: Patienten mit Husten in den einzelnen Altersgruppen.....	36
Tabelle 15: Patienten mit Fieber in den einzelnen Altersgruppen.....	37
Tabelle 16: Patienten mit Gewichtsverlust in den einzelnen Altersgruppen .....	37
Tabelle 17: Patienten mit Nachtschweiß in den einzelnen Altersgruppen .....	38
Tabelle 18: Anzahl der Patienten mit den jeweiligen tuberkulosestypischen Symptomen Husten, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust pro Manifestationsort.....	39
Tabelle 19: Patienten mit Lymphknotenschwellung in den einzelnen Altersgruppen .....	39
Tabelle 20: Anamnestische Informationen sowie Symptome der 37 Patienten (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).....	41
Tabelle 21: Median und Mittelwert der Indurationsdurchmesser des Tuberkulin-Hauttest in den einzelnen Altersgruppen.....	44
Tabelle 22: Patienten mit positivem PCR-Ergebnis, die Hauptmanifestation der Tuberkulose, sowie das Material, das für die PCR verwendet wurde (n=13).....	45
Tabelle 23: Patienten mit negativem PCR-Ergebnis, bei deren Diagnostik eine PCR verwendet wurde, die Hauptmanifestation der Tuberkulose, sowie das Material, das für die PCR verwendet wurde (n=14).....	46
Tabelle 24: Konventionelle Röntgendiagnostik des Thorax. Befunde der 37 Patienten (+ = pathologisch, - = nicht pathologisch).....	47
Tabelle 25: Patienten, die eine BAL erhalten haben, deren Manifestationsort und die Methode aus der ein Nachweis von Mykobakterien gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).....	49
Tabelle 26: Patienten, deren Sputum untersucht wurde, der Manifestationsort der Tuberkulose und die Methode mit der der Nachweis von Mykobakterien gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).....	50
Tabelle 27: Patienten, deren Magensaft untersucht wurde, der Manifestationsort der Tuberkulose und die Methode aus der ein Nachweis von Mykobakterien gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).....	50
Tabelle 28: Patienten, denen Gewebe zur weiteren Untersuchung entnommen wurde, der Manifestationsort der Tuberkulose, das entnommene Gewebe sowie die Methode, durch die der Nachweis des Erregers gelang (+ = positiv, - = negativ, / = nicht durchgeführt).....	51
Tabelle 29: Diagnostischer Wegweiser zur Diagnosestellung und Manifestationsort der Erkrankung.....	52
Tabelle 30: Die Manifestationsorte der Tuberkulose getrennt nach Altersgruppen .....	54
Tabelle 31: Übersicht über die Behandlung aller 37 Patienten des Kollektivs mit Manifestation, Art und Dauer der Therapie. * Erreger ist resistent, Alternativtherapie in Tabelle 31 erläutert. ....	56

Tabelle 32: Patienten mit resistenten Erregern sowie die entsprechend angepasste Art und Dauer der Therapie, *	
Resistenzlage der Kontaktperson .....	59
Tabelle 33: Ergebnisse der Patienten bei Anwendung des Kenneth Jones Scores .....	61
Tabelle 34: Die Ergebnisse der Patienten bei Anwendung des Keith Edwards Scores .....	62
Tabelle 35: Ergebnisse der Patienten im Ghidey und Habte Score sowie die Indikation zur Therapie, *	
Therapieindikation aufgrund des Alters .....	63

## 6 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Anzahl der Patienten im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf, bei denen im Zeitraum von 1998 bis 2011 eine Infektion mit <i>M. tuberculosis</i> nachgewiesen wurde	34
Abbildung 2: Anzahl der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen .....	35
Abbildung 3: Verteilung der Patienten (n=37) auf die einzelnen WHO-Herkunftsregionen .....	36

## 7 Literaturverzeichnis

- Alzeer, A. & FitzGerald, J., 1993. Corticosteroids and tuberculosis : Risks and use as adjunct therapy. *Tuber Lung Dis.* 74(1), pp.6–11.
- Barksdale, L. & Kim, K., 1977. Mycobacterium. *Bacteriol Rev.* 41(1), pp.217–372.
- Bate, T. et al., 1986. Neonatal tuberculosis. *Arch Dis Child* 61(5), pp.512–514.
- Beyers, N., 1997. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1(1), pp.512-514.
- Bloom, B.R. & Murray, C.J., 1992. Tuberculosis: Commentary on a reemergent killer. *Science*, 257(5073), pp.1055–1064.
- Boehme, C. & Nabeta, P., 2010. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 363(11), pp.1005–1015.
- Brennan, P.J. & Nikaido, H., 1995. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem.* 64, pp.29–63.
- Brinkmann, F. et al. 2012. Update zur Tuberkulose im Kindesalter. *Kinder-und Jugendmedizin.* 12 (2), pp.87–94.
- Brown, M. et al., 2007. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis.* 44(11) pp.1415-1420.
- Campbell, E. et al., 2001. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial rna polymerase. *Cell.* 104(6), pp.901–912.
- Cuevas, L.E. et al., 2012. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis.* 205 Suppl (Suppl 2), pp.S209–215.
- Daniel, T.M., 2006. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 100(11), pp.1862–1870.
- Detjen, A. & Magdorf, K., 2009. Besonderheiten der Kindertuberkulose. *Pneumologie.* 63(4), pp.207–218.
- Diel, R. et al., 2011. New recommendations for contact tracing in tuberculosis. *Gesundheitswesen.* 73(6), pp.369–388.
- Diel, R. et al., 2011. Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie.* (65), pp.359–378.
- Doetsch, R.N., 1978. Benjamin Marten and his “New Theory of Consumptions”. *Microbiol Rev.* 42(3), pp.521–528.
- Donald, P.R., 2010. The chemotherapy of tuberculous meningitis in children and adults. *Tuberculosis (Edinb.).* 90(6), pp.375–392.

- Edwards, K., 1987. The diagnosis of childhood tuberculosis. *P N G Med J.* 30(2), pp.169–178.
- Ena, J. & Valls, V., 2005. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 40(5), pp.670–676.
- Forrellad, M. a et al., 2013. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence.* 4(1), pp.3–66.
- Fox, W. et al., 1999. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis.* 3(10 Suppl. 2), pp.231–279.
- Getahun, H. et al., 2012. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: Evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis.* 205(Suppl. 2.), pp.231-279.
- Ghidey, Y. & Habte, D., 1983. Tuberculosis in Childhood: An analysis of 412 cases. *Ethiop Med J.* 21(3), pp 161-167.
- Gie, R., 2003. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: A guide for low income countries 2003. [https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/pub\\_diagnostic-atlas\\_eng.pdf](https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/english/pub_diagnostic-atlas_eng.pdf) (zuletzt 28.5.2018).
- Gilsdorf, A., 2015. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014. Robert Koch Institut, Berlin, ISBN 978-3-89606-263-5, pp. 206-211.
- Gomez-Pastrana, D. et al., 1999. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol.* 28(5), pp.344-351.
- Graham, S.M. et al., 2012. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 1. Proposed Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis Disease. Consensus From an Expert Panel. *J Infect Dis.* 205(Suppl 2), pp.S199–208.
- Graham, S.M., 2011. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev.* 12(1), pp.22–6.
- Grode, L. et al., 2013. Safety and immunogenicity of the recombinant BCG vaccine VPM1002 in a phase 1 open-label randomized clinical trial. *Vaccine,* 31(9), pp.1340–1348.
- Hauer, B. et al., 2006. Interferon–gamma–Tests in der Tuberkulose–Diagnostik - Aktueller Stand. *Pneumologie.* 60(1), pp.29-44.
- Helb, D. et al., 2010. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* 48(1), pp.229–237.
- Hermansen, T.S. et al., 2014. Non-tuberculous mycobacteria and the performance of interferon gamma release assays in Denmark. *PLoS One,* 9(4), e93986.
- Hershkovitz, I. et al., 2008. Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean. *PloS one,* 3(10), e3426.

- Hesseling, a C. et al., 2002. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 6(12), pp.1038–45.
- Kalhöfer, D., 2015. Trend der Tuberkulosemeldungen in NRW. *Rheinisches Ärzteblatt.* (6), p.21.
- Kappelman, J. et al., 2008. First Homo erectus from Turkey and implications for migrations into temperate Eurasia. *Am J Phys Anthropol.* 135(1), pp.110–116.
- Khan, E.A. & Starke, J.R., 1995. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis.* 1(4), pp.115–123.
- Kim, S.Y. et al., 2012. The responses of multiple cytokines following incubation of whole blood from TB patients, latently infected individuals and controls with the TB antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7. *Scan J Immunol.* 76(6), pp.580–586.
- Koch, R., 1882. Die Ätiologie der Tuberkulose. *Berliner Klinische Wochenschrift.* 19, pp. 221-230.
- De Lima, M.C. et al., 2016. Acute myeloid leukemia: eight-year experience in a reference center for pediatric oncology. *J Pediatr.* 92(3), pp.283-289
- Luca, S. & Mihaescu, T., 2013. History of BCG Vaccine. *Maedica (Buchar).* 8(1), pp.53–58.
- Magdorf, K. & Detjen, A.K., 2008. Proposed management of childhood tuberculosis in low-incidence countries. *Eur J Pediatr.* 167(8), pp.927–938.
- Maltezou, H.C. et al., 2000. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child.* 83(4), pp.342–6.
- Mandalakas, A.M. et al., 2011. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 15(8), pp.1018–1032.
- Marais, B.J. et al., 2006. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics,* 118(5), pp.1350–1359.
- Marais, B.J. et al., 2006. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med.* 173(10), pp.1078–1090.
- Marais, B.J. et al., 2005. Criteria used for the diagnosis of childhood tuberculosis at primary health care level in a high-burden, urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 9(11), pp.1210–1214.
- Marais, B.J. et al., 2007. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Infect Dis.* 196 (Suppl 1), pp.S76–85.
- Marais, B.J. et al., 2004. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 8(4), pp.392–402.
- Marais, B.J. et al., 2005. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 90(11), pp.1162–1165.

- Marais, B.J. & Pai, M., 2007. New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Paediatr Respir Rev.* 8(2), pp.124–133.
- Melrose, J. et al., 2015. Global Tuberculosis Report 2015. *Statew Agric L Use Baseline.* 1.
- Migliori, G. et al., 1992. Proposal of an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. *Tuber Lung Dis.* 73(3), pp.145-149.
- Mitchison, D., 1965. Chemotherapy of Tuberculosis : a Bacteriologist's Viewpoint. *Br Med J.* 1(5446), pp.1333-1340.
- Morice, A.H., 2004. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Resp J.* 24(3), pp.481–492.
- Nelson, L.J. & Wells, C.D., 2004. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 8(5), pp.636–47.
- Nerlich, A.G. & Löscher, S., 2009. Paleopathology of human tuberculosis and the potential role of climate. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2009:437187.
- Newton, S.M. et al., 2008. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 8(8), pp.498–510.
- Obihara, C.C. et al., 2006. Mycobacterium tuberculosis infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area. *Clin Exp Allergy.* 36(1), pp.70–76.
- Osborne, C.M., 1995. The challenge of diagnosing childhood tuberculosis in a developing country. *Arch Dis Child.* 72(4), pp.369–374.
- Ottenhoff, T.H. & Kaufmann, S.H., 2012. Vaccines against tuberculosis: Where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog.* 8(5), e1002607.
- Pai, M. et al., 2004. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis.* 4(12), pp.761–766.
- Perez-Velez, C.M., 2012. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. *Curr Opin Pediatr.* 24(3), pp.319–328.
- Perez-Velez, C.M. & Marais, B.J., 2012. Tuberculosis in Children. *N Engl J Med.* 367(4), pp.348–361.
- Piccazzo, R. et al., 2014. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (TB) and its role in the detection of latent TB infection: a systematic review. *J Rheumatol. Suppl* 91, pp.32–40.
- Pietersen, E. et al., 2014. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: A cohort study. *Lancet.* 383(9924), pp.1230–1239.
- Robert-Koch-Institut, 2010. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2010. Robert Koch Institut, Berlin, ISBN 978-3-89606-244-4
- Robert-Koch-Institut, 2014. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2012, Robert Koch Institut, Berlin, ISBN 978-3-89606-256-7

- Robert-Koch-Institut, 2012. Epidemiologisches Bulletin. 2012/30, p. 295
- Robert-Koch-Institut, 2013a. Epidemiologisches Bulletin. 2013/11, pp. 91-97
- Robert-Koch-Institut, 2013b. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2012, Robert-Koch-Institut, Berlin. ISBN 978-3-89606-250-5
- Rüsch-Gerdes, S. & Hillemann, D., 2008. Modern laboratory diagnostics for mycobacteria. *Pneumologie*. 62(9), pp.533–540.
- Schaaf, H.S. et al., 1993. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. Arch Dis Child. 69(3), pp.371–4.*
- Schaberg T. et al., 2012. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen-und Kindesalter. *Pneumologie*. 66(3), pp.133–171.
- Schaberg, T. et al., 2001. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 55(11), pp.494–511.
- Singh, B. & Mitchison, D., 1954. Bactericidal Activity of Streptomycin and Isoniazid against Tubercle Bacilli. *BR Med J*. 1(4854), pp.130–132.
- Skevaki, C. & Kafetzis, D., 2005. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. *Pediatr Drugs*. 7(4), pp.219–234.
- Small, P. & Fujiwara, P., 2001. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med*. 345(3), pp.189–200.
- Solovic, I. et al., 2010. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 36(5), pp.1185–1206.
- Stegen, G. et al., 1969. Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics*. 43(2), pp.260-263.
- Thornton, G.F., 1985. Extrapulmonary Tuberculosis. *Am J Med*. 79(4), pp.467-478.
- Timmins, G.S. et al., 2004. Nitric Oxide Generated from Isoniazid Activation by KatG : Source of Nitric Oxide and Activity against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 48(8), pp.3006–3009.
- Tramontana, J.M. et al., 1995. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med*. 1(4), pp.384–97.
- Venturini, E. et al., 2014. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis*. 14 Suppl 1, p.S5.
- Weiner, J. & Kaufmann, S.H., 2014. Recent advances towards tuberculosis control: Vaccines and biomarkers. *J Intern Med*. 275(5). pp.467-480
- WHO, 2011. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis. 2011 Update. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583\\_eng.pdf;jsessionid=89AE5740643373B6DC2C9B781FBAA80F?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf;jsessionid=89AE5740643373B6DC2C9B781FBAA80F?sequence=1) (28.9.2015)

WHO, 2010. Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children. WHO Guidelines 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.

[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44444/9789241500449\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44444/9789241500449_eng.pdf?sequence=1) (28.9.2015)

WHO, 2015. Tuberculosis Report 2015. Geneva Switzerland: World Health Organization; 2015.

<http://apps.who.int/iris/handle/10665/191102> (1.7. 2016)

Wiseman, C. a et al., 2012. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 31(4), pp.347–352.

Wyser, C. et al., 1996. Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. *Chest.* 110(2), pp.333–338.

Yendapally, R. & Lee, R., 2008. Design, Sythesis and evaluation of novel ethambutol analogues. *Bioorg Med Chem Lett.* 18(5), pp.1607–1611.

Zar, H.J. et al., 2005. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: A prospective study. *Lancet.* 365(9454), pp.130–134.

Zentralstelle für die Überwachung von Infektionskrankheiten NRW, Infektionsjahresbericht 2014, [https://www.lzg.nrw.de/inf\\_schutz/meldewesen/infektionsberichte/jahresbericht2014/index.html](https://www.lzg.nrw.de/inf_schutz/meldewesen/infektionsberichte/jahresbericht2014/index.html), (17.01.2017)

Zhang, Y. & Mitchison, D., 2003. The curious characteristics of pyrazinamide: A review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 7(1), pp.6–21.

Ziakas, P.D. & Mylonakis, E., 2009. 4 months of rifampin compared with 9 months of isoniazid for the management of latent tuberculosis infection: A meta-analysis and cost-effectiveness study that focuses on compliance and liver toxicity. *Clin Infect Dis.* 49(12), pp.1883–1889.