

**Diplomarbeit**

**Tuberkulose, eine seltene Differentialdiagnose in  
der HNO-Heilkunde**

**Aufarbeitung der Fälle zwischen 2004 und 2013**

eingereicht von

**Lisa Dohr**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Hals-, Nasen- und Ohren- Universitätsklinik**

unter der Anleitung von

**Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med.**

**Markus Gugatschka**

**Dr.<sup>in</sup> med.univ. Sophie Bachna-Rotter**

Graz, am 07.06.2015

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 07.06.2015

Lisa Dohr eh



## Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei all jenen bedanken, die mich mit viel Engagement bei der Erarbeitung dieser Diplomarbeit begleitet haben.

Allen voran gilt mein Dank Dr.<sup>in</sup>med.univ. Sophie Bachna-Rotter für die umfassende und geduldige Betreuung. Insbesondere fachliche Anregungen und konstruktive Kritiken waren sehr hilfreich.

Ebenso danken möchte ich Ass.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Markus Gugatschka für die begleitende Unterstützung dieser Arbeit.

Ein besonderes Dankeschön gilt meiner Familie und meinen Eltern, die mir den Besuch der Universität und unvergessliche Auslandsaufenthalte im Rahmen des Studiums ermöglicht haben. Die Erfahrungen und die darin begründeten Ratschläge meiner drei älteren Brüder möchte ich nicht missen.

Zu guter Letzt dürfen an dieser Stelle auch meine FreundInnen und KollegInnen nicht vergessen werden, die meine Studienzeit inspirierend und motivierend mitgestaltet haben.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Tuberkulose ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Die Zahl der Betroffenen fällt zwar stetig, dennoch ist es wichtig, diese Erkrankung als Differentialdiagnose in Erwägung zu ziehen. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) prognostiziert in den nächsten Jahren eine Zunahme an Tuberkuloseinfizierten in Europa aufgrund der globalen Migration und der zunehmend präkeren Resistenzlage. Eine frühzeitig gestellte Diagnose mit anschließend entsprechender tuberkulostatischer Therapie ist entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung der Tuberkulose.

**Material und Methoden:** Diese retrospektive Studie wurde anhand elektronischer Daten der HNO-Universitätsklinik Graz und mithilfe des IMI – dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation – durchgeführt. Es wurden all jene PatientInnen eingeschlossen, welche in den Jahren 2004 bis 2013 aufgrund einer gesicherten Tuberkulose im HNO-Bereich vorstellig wurden. Die statistische Auswertung untersucht die Geschlechter- und Altersverteilung, die Diagnosestellung mittels mikrobiologischen Keimnachweis und Histopathologie, die Lokalisation und Häufigkeit der Tuberkulose, die primäre und sekundäre Manifestation und die Inzidenz- und Rezidivrate sowie Therapie dieser Infektionskrankheit.

**Ergebnisse:** Die Datenanalyse zeigt, dass 90% der ProbandInnen Männer sind und Tbc in der Altersgruppe der 19 bis 60-Jährigen am häufigsten auftritt. Tuberkulose manifestiert sich überwiegend in den cervikalen Lymphknoten, gefolgt von der Glandula salivatoria und dem Larynx. In der Steiermark werden in den letzten Jahren zwei HNO-Tuberkulosefälle jährlich diagnostiziert, was einer Inzidenzrate von 0,17 entspricht.

**Diskussion:** Diese retrospektive Datenanalyse zeigt trotz der niedrigen StudienteilnehmerInnenzahl von 10, dass Tuberkulose als Differentialdiagnose heutzutage in den westlichen Ländern durchaus eine Rolle spielt. Da allein in der Steiermark bisweilen jährlich zwei HNO-Tbc-Fälle diagnostiziert werden, sollte Tuberkulose nicht unterschätzt werden.

## Abstract

**Introduction:** Tuberculosis (Tbc) remains one of the most frequent infectious diseases worldwide. Although the prevalence rate in Europe decreases steadily, it is necessary to keep it in mind as a differential diagnosis. The WHO prognosticates an increase of the incidence rate in Europe due to global migration and increasing bacterial resistance. Prompt diagnosis and efficient treatment are key points to achieve healing and ensure a decline of the incidence and prevalence rate.

**Materials and methods:** This retrospective survey is based on the electronic files of the ENT-department with assistance of IMI, the Institute of Medical Informatics, Medical University of Graz. All patients with a diagnosed infection of Tbc in the ENT area, which visited the ENT-outpatient clinic of Graz during the period of 2004-2013 were enrolled in this trial. Ten patients were finally included in the study procedures and analysed concerning their sex, age pattern, diagnostic procedures such as microbiological proof and histopathological features, the localization and its prevalence, primary and secondary manifestation, incidence, treatment and relapse of tuberculosis.

**Results:** The research showed that tuberculosis occurs with a predominance of male patients (90%) and increased Tbc cases within both sexes from 19-year-old up to 60-year-old patients.

Predominant infected structures are cervical lymph nodes, followed by salivary glands and larynx. In Styria about 2 diagnosis of ENT-Tbc occurred each year since 2009. This conforms an incidence rate of approximately 0,17 per 100.000 per year in this area.

**Discussion:** Despite the small number of 10 patients, this retrospective survey showed the importance of tuberculosis in the field of ENT. Due to the number of 2 ENT-Tbc-patients each year only in Styria, tuberculosis should not be underestimated. Accordingly tuberculosis should be always considered as a differential diagnosis in cases with an unusual course.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagung</b> .....	<b>4</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>6</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>9</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1 Epidemiologie.....	13
1.1.1 Europa .....	13
1.2 Trends.....	15
1.3 Resistenzproblem.....	16
1.4 Erreger.....	18
1.5 Infektion und Pathogenese .....	19
1.6 Erkrankungsstadien.....	19
1.6.1 Primärinfektion .....	19
1.6.2 Primär-Tbc.....	21
1.6.3 Sekundär-Tbc.....	21
1.6.4 Postprimär-Tbc.....	22
1.7 Formen .....	22
1.8 Symptomatik.....	23
1.9 Diagnostik.....	25
1.9.1 Mögliche Tbc .....	25
1.9.2 Gesicherte Tbc.....	25
1.9.3 Anamnese.....	25
1.9.4 Tuberkulin-Intrakutantest.....	26
1.9.5 Interferon- $\gamma$ -Release-Assay .....	26
1.9.6 Radiologische Verfahren .....	27
1.9.7 Bakteriologische Untersuchung .....	27
1.10 Therapie .....	30
1.10.1 <i>Antibiotika</i> .....	30

1.10.2	<i>Basistherapie</i> .....	31
1.10.3	<i>Ergänzend</i> .....	32
1.11	Prognose .....	32
1.12	Prävention .....	32
1.12.1	BCG-Impfung .....	32
1.12.2	Chemoprophylaxe .....	33
1.12.3	Chemoprävention .....	33
1.12.4	Isolation .....	33
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>35</b>
2.1	Auswahl des PatientInnenkollektivs .....	35
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	36
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
3.1	Diagnostik .....	38
3.1.1	Histologie und Erregernachweis .....	39
3.2	Geschlechterverteilung .....	41
3.3	Alter zur Diagnosestellung .....	42
3.3.1	Tbc im HNO-Bereich .....	42
3.3.2	Tbc-Manifestationen außerhalb des HNO-Bereichs .....	43
3.4	Primarium – Sekundarium .....	44
3.4.1	Primäre HNO-Manifestation .....	44
3.4.2	Zeitgleich multiple Manifestation .....	44
3.4.3	Sekundäre HNO-Manifestation .....	45
3.4.4	Manifestation in anderen Strukturen .....	46
3.4.5	Statistische Zusammenhänge .....	47
3.5	Lokalisation und Häufigkeit .....	48
3.6	Inzidenz .....	49
3.7	Therapie .....	51
3.8	Rezidiv .....	52
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>53</b>
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>55</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>56</b>
	<b>Bildquellenverzeichnis</b> .....	<b>61</b>

## Glossar und Abkürzungen

AFB-positiv	Acid-Fast-Bacille-positiv
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
BCG	Bacille Calmette-Guérin
cerv.LK bds./li/re	Cervicaler Lymphknoten beidseits/links/rechts
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EDV-Abteilung	Elektronische Datenverarbeitungs-Abteilung
EFTA	European Free Trade Association
EK	Ethikkommission
EMB	Ethambutol
ENT	Ear, Nose, Throat (=HNO)
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HNO	Hals, Nasen, Ohren
IMI	Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation
INH	Isoniazid
IL	Interleukin
inkl.	inklusiv
LKH	Landeskrankenhaus
LK	Lymphknoten
LTBI	Latente tuberkulöse Infektion
Mb. avium	Mycobacterium Avium

Mb.tbc	Mycobacterium Tuberculosis
Mb.tbc complex	Mycobacterium Tuberculosis complex
MDR-Tbc	Multi- Drug-Resistance Tuberculosis
MMT	Mendel-Mantoux-Test
MOTT	Mycobacteria other than tuberculosis
MR	Magnetresonanztomografie
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerasekettenreaktion
PZA	Pyrazinamid
QFT-GIT	QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test
RMP	Rifampizin
Tbc, TB	Tuberkulose
TEM	Transmissionselektronenmikroskop
Thorax-CT	Thorax-Computertomografie
TH2	Subgruppe der T-Helfer-Zellen
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
u.a.	unter anderem
VAR	Variable
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR-Tbc	Extensively-Drug-Resistance Tuberculosis
XXDR-Tbc	Extremely-Drug-Resistance Tuberculosis
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 - Tbc Inzidenzraten Europas (1)</i> .....	14
<i>Abbildung 2 - Inzidenz, Prävalenz, Mortalität im Zeitverlauf (2)</i> .....	15
<i>Abbildung 3 - First-Line-Tuberkulostatikaresistenz in Europa (3)</i> .....	17
<i>Abbildung 4 - Mb. tbc Zelle im Transmissionselektronenmikroskop (TEM) (4)</i> ....	18
<i>Abbildung 5 - Tbc im Thorax Röntgen (5)</i> .....	20
<i>Abbildung 6 - Lokalisationen der Tbc (5)</i> .....	24
<i>Abbildung 7 - Mendel-Mantoux-Test positiv (6)</i> .....	26
<i>Abbildung 8 - Histologie der Lymphknotentuberkulose (5)</i> .....	28
<i>Abbildung 9 - AFB positiv bei ZN-Färbung (7)</i> .....	28
<i>Abbildung 10 - AFB positiv nach Auraminfärbung (8)</i> .....	28
<i>Abbildung 11 - Mb.tuberculosis Kultur (5)</i> .....	29
<i>Abbildung 12 - Auswahlverfahren</i> .....	37
<i>Abbildung 13 - Erreger</i> .....	40
<i>Abbildung 14 - Geschlechterverteilung</i> .....	41
<i>Abbildung 15 - Altersverteilung</i> .....	42
<i>Abbildung 16 - Tbc mit mindestens zwei Lokalisationen</i> .....	43
<i>Abbildung 17 - Primär- und Sekundär-HNO-Manifestation</i> .....	45
<i>Abbildung 18 - Solitäre vs. Multiple Tbc</i> .....	46
<i>Abbildung 19 - Manifestationsorte im HNO-Bereich</i> .....	48
<i>Abbildung 20 - Inzidenz Region Steiermark im zeitlichen Verlauf</i> .....	49
<i>Abbildung 21 - Diagnosestellungen</i> .....	50
<i>Abbildung 22 - Behandlungsverlauf</i> .....	51

## **Tabellenverzeichnis**

<i>Tabelle 1 - Antituberkulotika und Nebenwirkungsspektrum (5)</i> .....	31
<i>Tabelle 2 - Diagnostik</i> .....	38
<i>Tabelle 3 – Alter und Manifestation</i> .....	47
<i>Tabelle 4 – Signifikanzniveau</i> .....	47

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Tuberkulose (Tbc) ist nach wie vor eine der häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Im Jahre 2013 sind laut Datenanalysen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) global 9 Millionen Menschen an dem Erreger erkrankt, wovon es sich bei 550.000 PatientInnen um Kinder handelt. In demselben Jahr starben 1,5 Millionen Menschen an Tbc. (1)

Rund ein Drittel der Weltbevölkerung ist mit dem Erreger, vorwiegend mit dem Bakterienstamm *Mycobacterium Tuberculosis* (Mb. tbc), infiziert, jedoch entwickeln davon lediglich 5-10% eine Tbc. (2) Menschen mit einem geschwächten Immunsystem sind hierbei besonders gefährdet. 48% der an Tbc Erkrankten weisen eine Ko-Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) auf. Diese machen auch den größten Teil, nämlich ein Drittel, aller Todesfälle aus. (1) Immunschwäche tritt weiters bei Diabetes Mellitus, Malnutrition und Tabakabusus auf oder wird iatrogen durch eine chemotherapeutische Down-Regulation des Immunsystems verursacht, wie es etwa nach einer Transplantation notwendig ist. (3) In Gegenden mit einer hohen Prävalenz an HIV sind die höchsten Raten der Tbc-Erkrankten zu verzeichnen (beispielsweise in Afrika). (4)

### 1.1.1 Europa

In den westlichen Ländern spielt Tbc aufgrund effizienter medizinischer Versorgung eine untergeordnete Rolle, da die Inzidenzrate im globalen Vergleich deutlich geringer ist und zunehmend sinkt. Zuletzt wurden im Jahr 2011 rund 380.366 Neuerkrankungen in Europa verzeichnet. (5)

In Europa führte im Jahr 2010 Moldawien mit der höchsten Inzidenzrate von 153, dahinter Rumänien mit 98 und Ukraine mit 80, gefolgt von weiteren Ländern der östlichen Region. (6) Die Literatur zeigt, dass es in westlich gelegenen Gebieten Europas im Vergleich zu zentraleuropäischen Ländern eine höhere Zahl an Neuerkrankungen gegeben hat: Die Inzidenz in Portugal, beispielsweise, lag im Jahr 2009 bei 24. (7) In Großbritannien hat sich die Zahl an Tbc-Neuinfektionen innerhalb von zwei Jahren von 8729 auf 7892 zwar reduziert, jedoch zählt die Inzidenz von 12,3 im Jahr 2012 noch immer zur höchsten in Westeuropa. (8) Aus



Wird die Infektion bzw. die Krankheit rechtzeitig diagnostiziert und ein frühzeitiger Therapiebeginn eingeleitet sowie eine richtige und konsequente Durchführung des empfohlenen WHO-Behandlungsplans verfolgt, so ist die Aussicht auf Erfolg groß: Zum einen kann die Progression hintangehalten werden und zum anderen ist eine Heilung möglich und somit anzustreben. Tbc gilt schon längst nicht mehr als Todesurteil. (11)

## 1.2 Trends

Laut eines Reports der WHO im Jahre 2014 wurde seit 2000 der Zugang zu Diagnose und Therapie der Tbc in vielen Ländern deutlich verbessert. Somit konnten zwischen 2000 und 2013 rund 37 Millionen Menschen, die an Tbc erkrankt sind, erfolgreich behandelt werden. (1)

Zudem zeigt eine Datenerhebung der WHO aus dem Jahre 2014, dass seit 1990 ein globaler Rückgang der Inzidenz der Tbc zu verzeichnen ist. *Grafik 2* zeigt, dass ebenso die Prävalenz in den letzten Jahren gesunken und seit 1990 ein Letalität-Rückgang von 41-45% zu verzeichnen ist. (1,12)

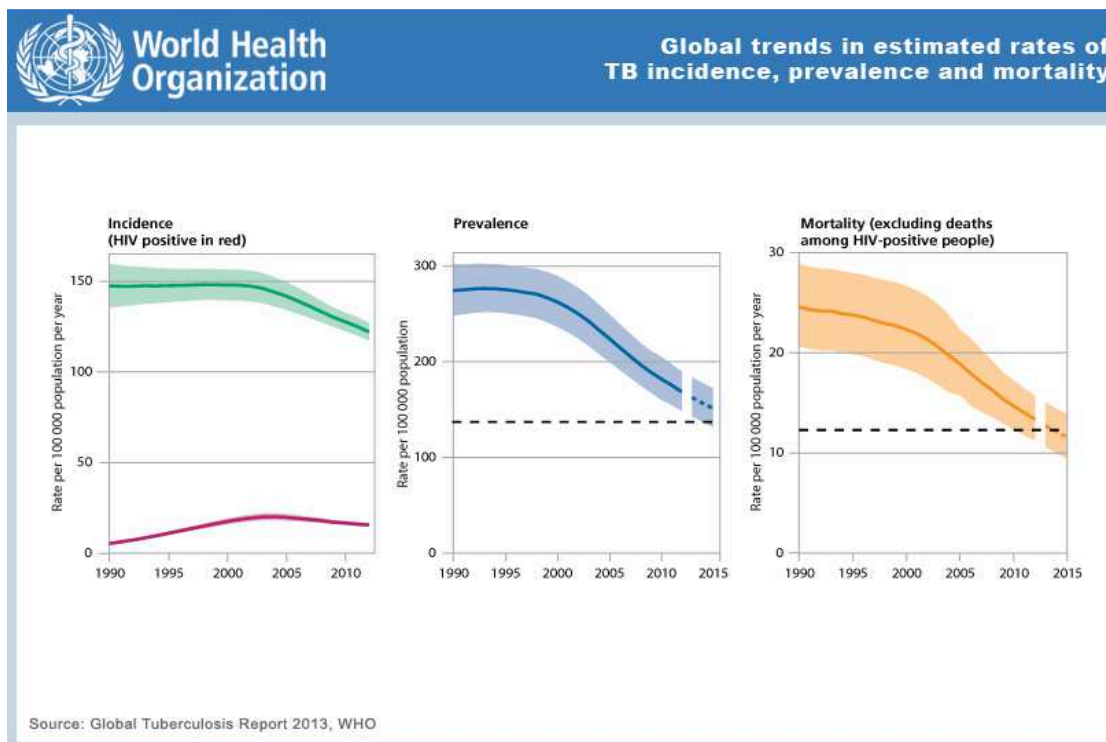


Abbildung 2 - Inzidenz, Prävalenz, Mortalität im Zeitverlauf (2)

Diese Tendenzen mögen auf den ersten Blick zufriedenstellend und beruhigend erscheinen, jedoch haben sich Prävalenz und Mortalität sowohl in vielen afrikanischen als auch europäischen Ländern nicht verbessert. Dies kann auf eingeschränkte Mittel, politische Unsicherheiten und der zeitweise kritischen HIV-Situation zurückzuführen sein. (1)

### **1.3 Resistenzproblem**

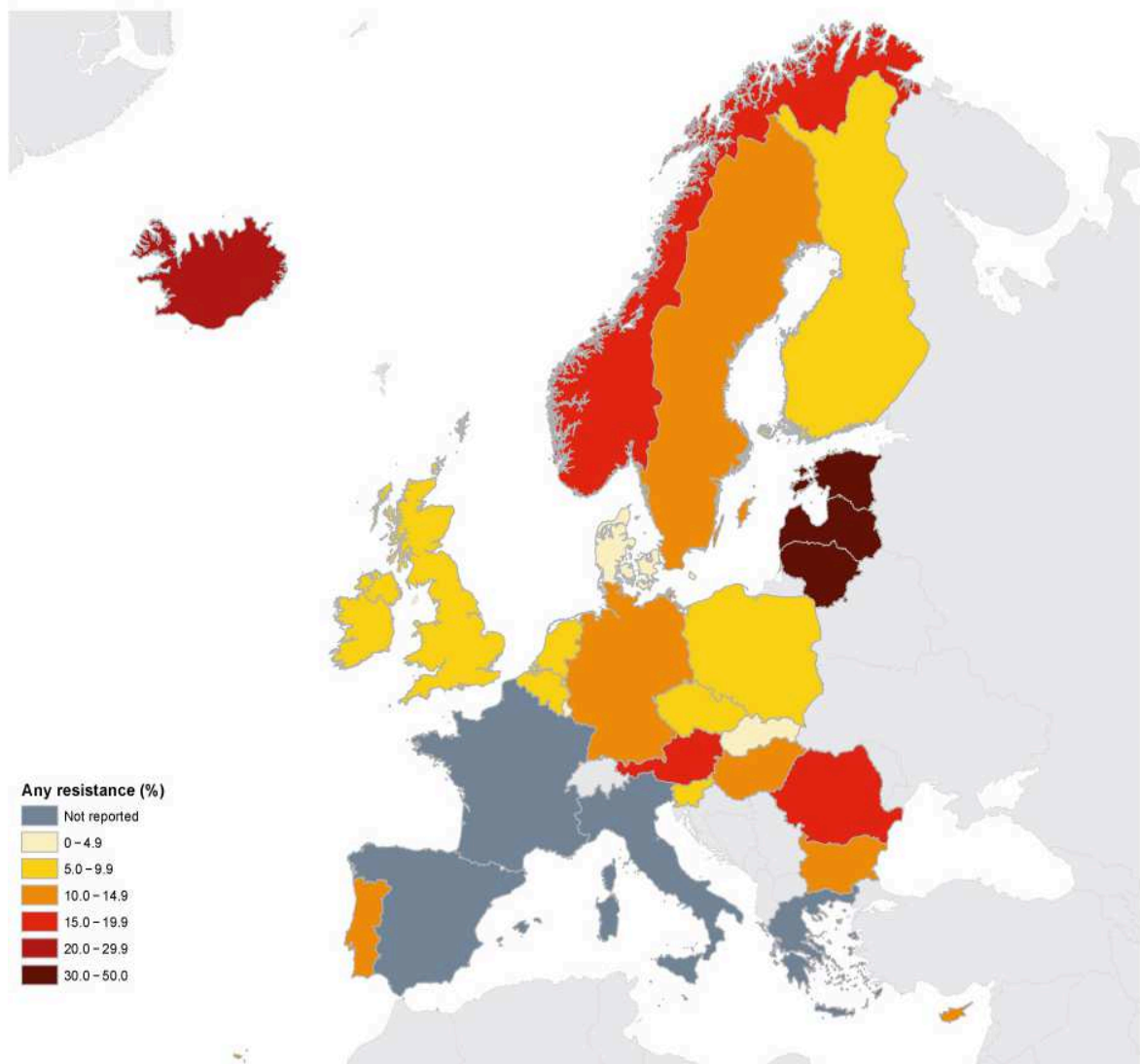
In den letzten Jahren hat man die Entwicklung von Resistenzen und daraus resultierender neuer Tbc-Formen, wie beispielsweise die Multi-Drug-Resistance-Tuberculosis (MDR-Tbc), beobachtet. Inkonsequentes Anwenden des von der WHO empfohlenen Sechs-Monate-Therapieplans, inkorrekte Arzneimittelauswahl, ineffiziente Durchführung der Behandlung, frühzeitiger Therapieabbruch und bereits therapierte Tbc-PatientInnen führten in den letzten Jahren zu problematischen Multiresistenzformen: (4,13)

Die MDR-Tbc wurde bereits im Jahr 2006 weltweit in 489.139 Fällen diagnostiziert. (4) Hierbei handelt es sich um eine Krankheitsform, in der gewisse Keimstämme gegenüber den effektivsten Therapeutika Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP) unempfindlich sind. (12) Diese findet man bereits bei 5,3% der Tbc-PatientInnen, die zuvor schon eine medikamentöse Behandlung erhalten haben. Analysen zeigen, dass zuvor therapierte Tbc-Erkrankte häufiger Resistenzen entwickeln als neu Infizierte. (4) Weltweit schätzt man, dass 20% aller Tbc-Erkrankten gegenüber zumindest ein Tuberkulostatikum und 13,3% speziell gegenüber INH resistent sind. (4)

Knapp ein Zehntel dieser MDR-Tbc Erkrankten entwickeln eine ausgeprägtere Form, die sogenannte Extensively-Drug-Resistance-Tuberculosis (XDR-Tbc), auf die nur mehr wenige der derzeit verfügbaren Tbc Medikamente ansprechen. (4,14) In 92 Ländern finden sich dokumentierte Fälle dieser ausgeprägten Form. (15) Eine Publikation zeigt, dass auch Länder Osteuropas zu den MDR- Tbc-Hochrisikogebieten zählen. (16) Aufgrund unzureichender Diagnostik konnten bisher in Europa jedoch nur 38% der geschätzten 78.000 MDR-Tbc-Infizierten detektiert werden. (15) Aktuelle Daten sprechen bereits von bis zu 81.000 MDR-Tbc-PatientInnen in Europa. (16)

Somit betrifft dieses Problem der Resistenzentwicklung nicht nur jene Länder mit hoher Tbc-Prävalenz, wie man es vielleicht im ersten Moment vermuten möchte, sondern ist für die gesamte Bevölkerung von Bedeutung.

Percentage of laboratory-confirmed tuberculosis cases tested for at least isoniazid and rifampicin resistance with any drug resistance, EU/EEA, 2012<sup>a</sup>



EU/EEA: European Union/European Economic Area.

The 'Not reported' legend indicates that case-based drug susceptibility results are not reported to the European Surveillance System (TESSy).

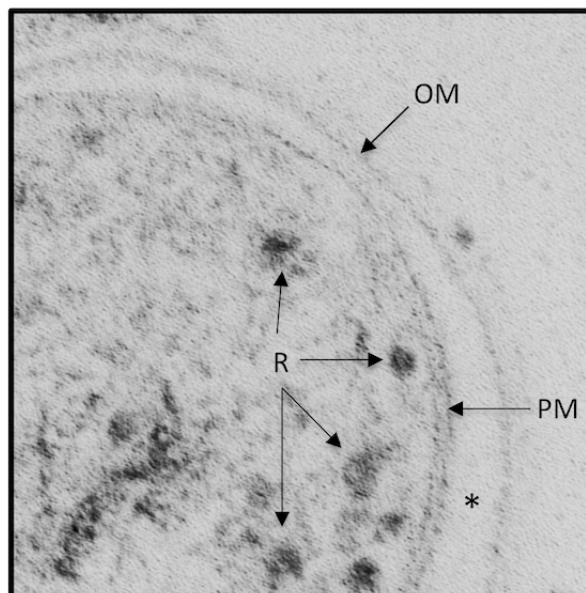
<sup>a</sup> France, Italy, and Spain do not report case-based drug susceptibility results to the European Surveillance System (TESSy) database but report aggregated results to the World Health Organization's Tuberculosis Monitoring and Evaluation platform. Liechtenstein and Greece did not report to TESSy in 2012.

**Abbildung 3 – First-Line-Tuberkulostatikaresistenz in Europa (3)**

## 1.4 Erreger

Robert Koch hat im Jahre 1882 erstmals den Keim der Tbc-Erkrankung beschrieben und somit für die Medizin einen immensen Fortschritt erzielt. Es handelt sich bei dem Mikroorganismus um unbewegliche Stäbchen, den sogenannten Mykobakterien. Da es mehrere Spezies gibt, die für diese Infektionskrankheit verantwortlich sind, spricht man vom sogenannten Tuberkulosekomplex. Er setzt sich zusammen aus dem Mb. tbc, Mb. bovis, Mb. africanum, Mb. microti, Mb. canetti und dem Mb. bovis Bacille Calmette-Guérin (BCG). Weltweit am häufigsten, nämlich in 95% der Fälle, findet man Mb. tbc. (17)

Der Erreger besitzt in seiner Zellwand spezielle Glykolipide und Wachse, die ihn gegenüber Noxen, vor allem Säuren und Medikamenten, unempfindlich machen. Des Weiteren weist die Zellwand eine Struktur auf, welche sich durch kleine Poren auszeichnet. Dadurch findet nur eine mäßige Nährstoffversorgung statt und bewirkt das für diese Erkrankung typisch langsame Wachstum und die schleichende Vermehrung. (18)



**Abbildung 4 – Mb. tbc Zelle im Transmissionselektronenmikroskop (TEM) (4)**  
Cells were cut in the middle. The outer membrane (OM), periplasm (asterisk), plasma membrane (PM) and ribosomes (R) are shown. Bar: 100nm.

## **1.5 Infektion und Pathogenese**

Die Übertragung erfolgt ausschließlich in der Phase der offenen Tbc, vor allem mittels Aerosole. (18) Das Mb. bovis kann oral durch den Verzehr von Rindermilch übertragen werden und eine primäre Tbc im HNO-Bereich oder im Gastrointestinaltrakt verursachen. (19) Dies kommt heutzutage in unseren Breiten jedoch nur vereinzelt vor, da man diesen Bakterienstamm weitgehend erradiziert hat. (18) Selten erfolgt die Übertragung transdermal bei Verletzungen der Haut. (17)

Gelangen die Erreger über die Atemwege in die Lunge, welches den Hauptinfektionsweg darstellt, wird das Immunsystem aktiviert. Alveolarmakrophagen sezernieren durch Interaktion mit T-Lymphozyten spezielle Zytokine. TNF- $\alpha$ , Interleukin 4 und 13 sind beispielsweise für die phagozytäre Lyse des Keims hauptverantwortlich. (21)

Eine vollkommene Keimfreiheit kann jedoch nicht erreicht werden. Die Persistenz einzelner Mykobakterien kann bei fehlender Immunkompetenz zu einer Tbc führen. Handelt es sich bei dem Infizierten um einen immungeschwächten Organismus, kommt es zur Inhibierung der Funktion der Phagosomen und Lysosomen. Die intrazellulär persistierenden Bakterien entgehen der Eliminierung des humoralen Immunsystems. Der infizierte Mensch bleibt somit weitgehend symptomfrei und die Erkrankung oftmals über Jahre und Jahrzehnte unerkannt. (18)

## **1.6 Erkrankungsstadien**

Tbc wird in drei Entwicklungsabschnitte eingeteilt: Zuerst erfolgt eine Primärinfektion mit dem Mykobakterium. Diese kann in eine Primär-Tbc und unter Umständen in weiterer Folge zu einer postprimären Tbc übergehen. (11)

### **1.6.1 Primärinfektion**

Während der ersten zwei bis drei Wochen post infectionem versucht die körpereigene Immunabwehr durch komplex verschaltete Vorgänge den Keim zu töten: Alveolarmakrophagen detektieren und phagozytieren den Erreger Mb. tbc/complex. In weiterer Folge locken diese mittels Chemokin-Produktion

T-Helferzellen an. Nach Aktivierung zu TH2 sezernieren diese daraufhin spezielle Zytokine (u.a. TNF- $\alpha$ , Interleukin 4 und 13), um den Erreger zu eliminieren. (21) Aufgrund ständiger Interaktion von Immunsystem und Mycobacterium entwickelt sich innerhalb von sechs Wochen ein Granulom. (23) Es handelt sich hierbei um eine Epitheloidzellkapsel, bestehend aus Makrophagen, Langerhans-Riesenzellen, Lymphozyten und Fibroblasten, die den Erreger im Inneren einschließt. Somit ist der Keim örtlich begrenzt und die Infektion limitiert, dies bezeichnet man als Primäraffekt. Besteht in weiterer Folge eine granulomatöse Infektion der regionalen hilären Lymphknoten, so spricht man vom Primärkomplex. Ab diesem Zeitpunkt kann ein positiver Tuberkulintest der Haut nachgewiesen werden. (11)

Das Zentrum des Granuloms nekrotisiert und kalzifiziert zunehmend, wodurch es zu einer Tbc typischen Verkäsung kommt. Diese Strukturveränderungen im Lungengewebe sind radiologisch im Röntgen gut detektierbar, weswegen dies als diagnostisches Mittel herangezogen wird: (18)

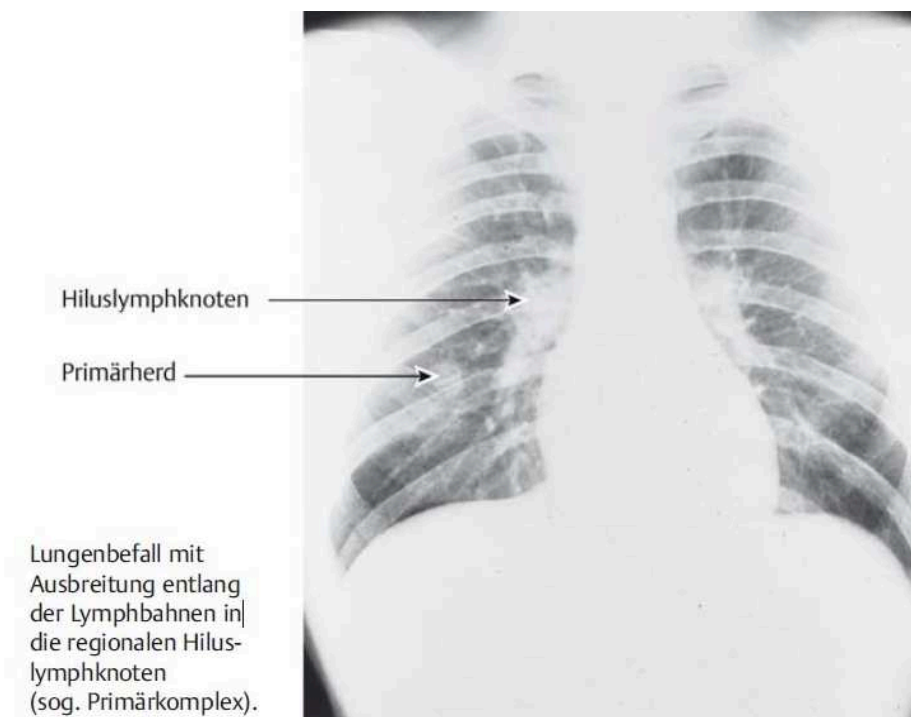


Abbildung 5 - Tbc im Thorax Röntgen (5)

Besteht ein positiver Tuberkulinhauttest oder ein positiver Interferon- $\gamma$ -Test ohne radiologisch erkennbare pathologische Veränderungen von Gewebestrukturen, spricht man von einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI). (17)

### **1.6.2 Primär-Tbc**

Kommt es zu einem Fortschreiten der Primärinfektion durch das Überwiegen der Virulenz gegenüber der körpereigenen Abwehr, entwickelt sich Tbc. Dies betrifft überwiegend Kinder, ältere Menschen, sowie HIV-, Tumor- und Diabetes Mellitus - PatientInnen. (11)

### **1.6.3 Sekundär-Tbc**

Die Immunzellen sind nicht in der Lage den Erreger zu eliminieren, folglich kommt es zu einer Dissemination in die umliegenden Strukturen. (18) Bei einer Lungen-Tbc kann eine lokale Streuung eine Pneumonie oder eine Pleuritis Tuberculosa verursachen. Ein Anschluss an das Lymphsystem kann zu einer paratrachealen Hilus-Lymphknoten-Tbc führen. Gelangen die Erreger in die Blutbahn ist eine Manifestation in jedem Organ als sogenannte extrapulmonale Tbc möglich. (11) Neben einer Infektion der Niere, die durch zahlreiche eitrige Verkäsungen als Kittniere bezeichnet wird, kann sich die Krankheit unter anderem auch in der Tuba Uterina oder dem Skelettsystem festsetzen oder sich im Gehirn als Meningitis Tuberculosa präsentieren. (24) Auch in Strukturen des HNO-Bereichs wird Tbc diagnostiziert. Eine genaue Analyse hierzu wird diese Diplomarbeit im Folgenden zeigen.

Beschränkt sich die hämatogene Dissemination nicht nur auf eine Gewebeart, sondern streut in viele Organe und bildet dort hirsekornartige 1-2mm große Granulome, so spricht man von einer Miliar-Tbc. (24)

Bei äußerst immungeschwächten PatientInnen kann eine Sepsis Tuberculosa Landouzy auftreten. Zum einen steigt die Zahl der disseminierten Mykobakterien stetig an und übersät den Organismus, zum anderen produziert das humorale Immunsystem das Zytokin TNF- $\alpha$  und führt somit zur Zerstörung von gesundem Gewebe. Die Konsequenz aus einer ausgeprägten Virulenz und einem überschießendem Immunsystem führt häufig zum Exitus. (24)

#### **1.6.4 Postprimär-Tbc**

Dieses Stadium entwickelt sich Jahre bis Jahrzehnte nach einer LTBI oder nach einer ausgeheilten Primär-Tbc, sobald das Immunsystem in solchem Maß geschwächt ist, dass es zu einer Reaktivierung der bis dahin persistierenden Mykobakterien kommt. Hier besteht ebenfalls ein potentiellies Streuungsrisiko. Eine regionäre Ausbreitung innerhalb der Lunge kann zu einer Vergrößerung bereits bestehender Granulome, zu sogenannten Kavernen, führen. Eine lymphogene und hämatogene Dissemination in alle übrigen Organe kann auch in diesem Krankheitsverlauf eine mögliche Folge sein. (11) Ebenso können bereits gestreute Herde, die im Rahmen der Primär-Tbc aufgetreten sind, erneut aufflammen und sich ausbreiten. (17)

Ferner gibt es die Möglichkeit einer sogenannten Reinfektion. Wurde ein Mensch bereits mit dem Tbc-Erreger infiziert, baut er einen gewissen immunologischen Schutz auf. Erfolgt eine Behandlung mit entsprechender Medikation und somit eine Erradikation des Keimes, so kann es zu einem Verschwinden der erworbenen Immunität kommen. Dieser Mensch ist nun wieder empfänglich für eine erneute Infektion. (11)

Grundsätzlich unterliegen laut dem österreichischen Bundesministerium für Gesundheit jede diagnostizierte Tbc und jeder damit assoziierter Todesfall der gesetzlichen Meldepflicht. (20)

Ebenso hat das ECDC die Meldepflicht dieser Krankheit innerhalb der aktuellen 30 EU/EEA-Mitgliedsstaaten, sowie Liechtenstein eingeführt. Derzeit gibt es Kooperationen mit der Schweiz hinsichtlich der Mitwirkung am ECDC-Netzwerk. (22)

#### **1.7 Formen**

Man teilt Tbc grundsätzlich anhand ihres Manifestationsortes in zwei Arten ein. Da die Erstinfektion und die Primär-Tbc in 90% der Fälle in der Lunge stattfinden, spricht man von der Pulmonal-Tbc. Die übrigen zehn Prozent finden sich im gesamten übrigen Körper und werden unter dem Begriff der Extrapulmonal-Tbc zusammengefasst. (17)

Zudem wird die Erkrankung anhand der Art der Inflammation unterschieden. Die exsudative Form zeichnet sich durch eine nekrotische, dennoch weiche und leicht

flüssige Verkäsung im Zentrum des Tuberkuloms aus. In der produktiven Entzündungsreaktion findet sich eher derbes Granulationsgewebe, welches durch Verschmelzung von Epitheloidzellen, Riesenzellen und Lymphozyten entsteht. (17)

Das wichtigste Unterscheidungskriterium betrifft die Infektiosität, sprich die Ansteckungsfähigkeit, der derzeit häufigsten Infektionskrankheit. Als geschlossene Tbc bezeichnet man eine solche, bei der der Erreger im Granulom persistiert und weder über Atemwege, Harn noch rektal freigesetzt wird. In diesem Fall ist der/die PatientIn nicht infektiös. Kommt es im Laufe der Erkrankung zu einem bronchotrachealen Einbruch, sodass die Krankheitserreger Anschluss an die Atemwege haben, spricht man von einer offenen Tbc und der/die PatientIn ist somit potentiell ansteckend. Bei einem Nachweis des Tbc-Keims im Sputum, im Urin oder in anderen Körpersekreten, befindet sich der Infizierte in einer aperten Krankheitsphase. (11)

## **1.8 Symptomatik**

Zu Beginn der Tbc-Infektion jeglichen Organsystems haben PatientInnen meist keine Symptome. Handelt es sich um eine pulmonale oder HNO-manifestierte Tbc so können sich Anzeichen einer Erkältung, wie beispielsweise Pyrexie, Fatigue, Leistungsverminderung oder Husten präsentieren. Selten kann sich im Rahmen der Infektion ein Erythema nodosum entwickeln. (17)

Eine therapieresistente, scheinbar banale Atemwegsinfektion mit eventuell zusätzlichen Thoraxschmerzen und Dyspnoe könnte bei entsprechender Anamnese auf eine Primär-Tbc hindeuten. (11)

Tritt im Rahmen der Tbc das postprimäre Stadium ein, so ist das Beschwerdebild, neben allgemeiner B-Symptomatik, abhängig vom Manifestationsort. Die mit 80% am häufigsten auftretende Form der Erkrankung findet sich als Pulmonal-Tbc. (17) Diese ist charakterisiert durch anfangs trockenen, später sekrethaften Husten mit möglichen Blutbeimengungen und atemabhängiger Thorakodynie in der fortgeschrittenen Phase. (11) In 8% manifestiert sich Tbc als cervicale Lymphknoten-Tbc. (18) Hierbei sind die Lymphknoten vergrößert, erythematös, überwärmt, aber indolent. (11)

In der Literatur werden unter anderem die Symptome bei PatientInnen mit Tbc im Gehörgang erwähnt: Es kommt zu Anakusis und Otorrhö, in manchen Fällen zu lokaler Algesie, Tinnitus, Vertigo, ferner zu Nekrosen und Perforation der Membrana tympani bis hin zur Fazialisparese. (25) Siedeln sich die Bakterien in Strukturen des Nasopharynx an, so werden PatientInnen mit persistierenden Halsschmerzen und irregulärer Mucosahypertrophie beschrieben. (26) Manifestiert sich Tbc im Larynx, so kommt es, zusätzlich zu den eben genannten Symptomen, häufig zu Stimmveränderungen durch ödematöse Stimmlippen und der Epiglottis sowie trockenem Husten. (27)

Die übrigen 12% verteilen sich auf sechs weitere Gewebestrukturen, die in folgender Grafik zu sehen sind: (18)

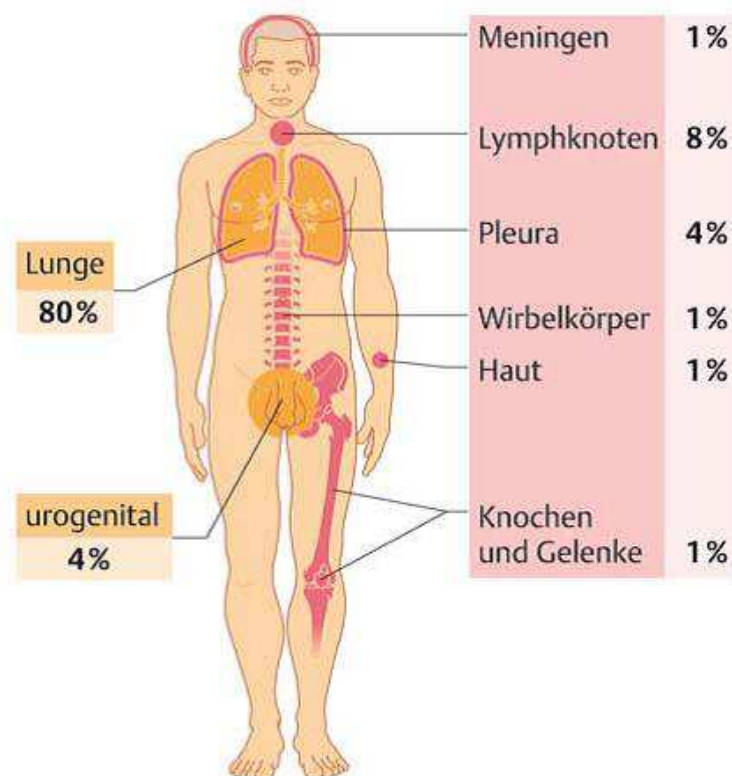


Abbildung 6 - Lokalisationen der Tbc (5)

## **1.9 Diagnostik**

### **1.9.1 Mögliche Tbc**

Eine mögliche Tbc besteht bei folgenden Indizien: Positive Anamnese hinsichtlich relevanter Tbc-Exposition (Kontakt zu PatientInnen mit offener Tbc), Aufenthalt in Hochrisikogebieten und/oder Eigenanamnese einer inadäquat therapierten aktiven Tbc. Weiters kann ein positiver Tuberkulin-Intrakutantest bei PatientInnen ohne BCG-Impfung oder ein positiver Interferon- $\gamma$ -Test hinweisend sein. Nicht zuletzt sind radiologische Veränderungen, wie beispielsweise progressive pulmonale Rundherde und kalzifizierte Lymphknoten, auf eine LTBI verdächtig (siehe Punkt 1.9.3 bis 1.9.6). (42)

Da die Klinik Tbc-infizierter PatientInnen nicht eindeutig charakterisierbar ist und das Beschwerdebild je nach Manifestationsort variiert, kommt es oftmals zu verzögerter oder sogar einer fehlenden Tbc-Diagnosestellung. Aus diesem Grund sollen bestimmte Krankheitsbilder, wie beispielsweise extrapulmonale Lymphadenopathie, stets als Differentialdiagnose in Betracht gezogen und diagnostisch abgeklärt werden. (17,42)

### **1.9.2 Gesicherte Tbc**

Die gesicherte Diagnose Tuberkulose erfolgt, nach histologischer und mikroskopischer Befundung, ausschließlich durch den Erregernachweis mittels Kultur und/oder PCR (siehe Punkt 1.9.7.3. und 1.9.7.4). (18,42-44)

### **1.9.3 Anamnese**

Das Erfragen von Auslandsaufenthalten in Risikogebieten und ein möglicher Kontakt mit Tbc-Erkrankten sind die wichtigste Instanz und somit unerlässlich. Die Anamnese gibt einen relevanten Hinweis auf ein mögliches tuberkulöses Geschehen. (17)

### 1.9.4 Tuberkulin-Intrakutantest

Besteht der Verdacht auf Tbc wird meist der Mendel-Mantoux Tuberkulintest (MMT) durchgeführt, bei dem zwei Tuberkulineinheiten intrakutan gespritzt werden. (11) T-Lymphozyten, welche die Tbc-Antigene erkennen akkumulieren an der Injektionsstelle und nach zwei bis drei Tagen wird das Ergebnis abgelesen. (18) Relevant ist die Größe der dort entstandenen Induration. Dieser Test gilt als positiv bei einem Durchmesser von  $>5\text{mm}$ , wobei die Beurteilung in Zusammenschau mit anamnestisch detektierten Risikofaktoren erfolgt. (11) Wichtig ist, dass zwischen der Infektion mit dem tuberkulösen Mykobakterium und dem MMT ein Zeitraum von acht Wochen liegen muss, damit dieser aussagekräftig ist. Bei einem positiven Testergebnis wird in weiterer Folge der spezifische Interferon- $\gamma$ -Test durchgeführt, um eine potentielle Verfälschung durch die BCG-Impfung oder Kreuzreaktionen mit anderen Keimen auszuschließen. (17)

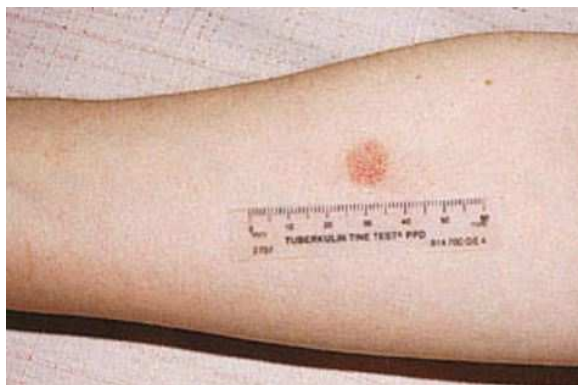


Abbildung 7 - Mendel-Mantoux-Test positiv (6)

### 1.9.5 Interferon- $\gamma$ -Release-Assay

Ist der Intrakutantest negativ, besteht jedoch aufgrund bestimmter Indizien weiterhin der dringende Verdacht auf diese Erkrankung, wird auch hier der Interferon- $\gamma$ -Test angewandt. Ein negatives Testergebnis kann darauf zurückzuführen sein, dass der/die PatientIn sich gerade in einer hochakuten, aktiven Phase der Tbc befindet oder eine relevante Immunschwäche vorliegt und der Test aufgrund von Immunsuppression falsch-negativ ausfällt. (17)

Wird nun in weiterer Folge ein Interferon- $\gamma$ -Release-Assay, ein In-vitro-Testverfahren, durchgeführt, entnimmt man PatientInnenblut und versetzt deren

Makrophagen mit dem spezifischen Tbc-Antigen. Liegt eine Tbc vor, kommt es zu einer Reaktion mit spezialisierten T-Lymphozyten, wodurch ein positives Testergebnis generiert wird. (18,28) Eine gängige Methode stellt der QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-GIT) dar. (17)

### **1.9.6 Radiologische Verfahren**

Zusätzlich wird zur Diagnostik ein Lungenröntgen durchgeführt, anhand dessen man eine primäre Lungenmanifestation oder eine Lungenbeteiligung und dessen Ausdehnung diagnostizieren kann. Das Röntgenbild eines an Tuberkulose Erkrankten zeigt scheckige, teils flächige, aber auch kleine gesprenkelte Verschattungen in gewissen Lungenabschnitten, aber auch im Hilus-Lymphknotenbereich. Weiters können Verkalkungen und narbige Strukturveränderungen sowie ein Pleuraerguss sichtbar werden. Im Zweifelsfall sollte eine Thorax-Computertomografie (Thorax-CT) angeordnet werden. (11)

### **1.9.7 Bakteriologische Untersuchung**

Manifestationsorte der Tbc sind Lymphknoten, Lungengewebe, Mucosa und das Zentralnervensystem. Zur Diagnostik werden Biopsien, Sputum, Bronchialsekret und Liquor herangezogen. Das gewonnene Material wird anschließend mittels Mikroskop, Kultur und/oder anhand der Polymerasekettenreaktion (PCR) auf den verantwortlichen Keim *Mb. tbc*, *Mb. tbc complex* sowie das atypische *Mb. avium* untersucht und auf eine mögliche Medikamentenresistenz getestet. (17)

#### **1.9.7.1 Histologie**

Bei Tbc-Verdacht in Lymphknoten im Cervical- und Mediastinalbereich wird in erster Linie eine Histologie durchgeführt. In manchen Fällen kommt sie auch bei einer vermuteten Erkrankung im Urogenitaltrakt und in den Knochen zur Anwendung. (11) Im histopathologischen Befund findet man das sogenannte tuberkulöse Granulom, welches durch eine nekrotische Gewebeseinschmelzung im Zentrum, dem typischen Bild der Verkäsung, charakterisiert ist. Diese wird von Epitheloidzellen und Langerhans-Riesenzellen eingeschlossen, welche ihrerseits

wiederum von unzähligen Lymphozyten umgeben ist. (18) Eine solche Histologie ist jedoch nicht spezifisch für eine Tbc, sondern kann durch eine Vielzahl von Krankheitserregern, beispielsweise MOTT, Nocardia oder Bartonella, verursacht werden. (42)

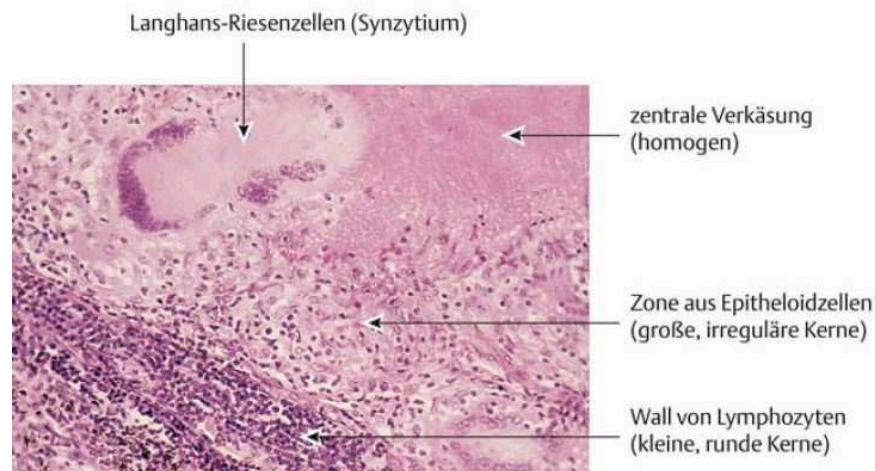


Abbildung 8 - Histologie der Lymphknotentuberkulose (5)

### 1.9.7.2 Mikroskopie

Das entnommene Material wird auf einem Ausstrichpräparat mittels Ziehl-Neelsen- oder Auraminfluoreszenzfärbung auf säurefeste Stäbchenbakterien untersucht. Der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen ist stark hinweisend auf eine Tbc. Eine Differenzierung zwischen tuberkulösen und nicht-tuberkulösen Bakterien ist anhand des mikroskopischen Untersuchungsverfahrens jedoch nicht möglich, weswegen ein kultureller oder ein molekularbiologischer Nachweis, beispielsweise PCR, erforderlich ist. (42,44) Überdies ist die Sensitivität der Mikroskopie im Verhältnis zur Kultur oder PCR geringer: Acid-Fast-Bazillen (AFB) sind mikroskopisch ab einer Anzahl von 5.000 bis 10.000 Bakterien pro Milliliter detektierbar. (17,42,44)

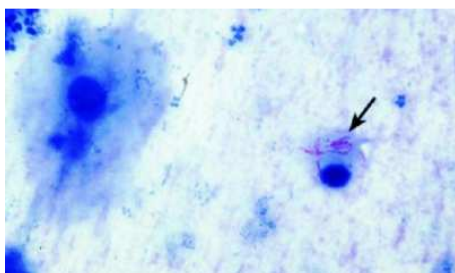


Abbildung 9 - AFB positiv bei ZN-Färbung (7)



Abbildung 10 - AFB positiv nach Auraminfärbung (8)

### 1.9.7.3 Kultur

In der Tbc-Diagnostik gilt der kulturelle Nachweis als Goldstandard, da bereits eine Keimanzahl von 10-100 Bakterien pro Milliliter Probe ausreicht, vermehrungsfähige und somit lebende Tuberkuloseerreger zu detektieren. Die Unterscheidung zwischen tuberkulösen und nicht-tuberkulösen Keimen ist anhand dieses Verfahrens möglich und für die Befundung sowie die Therapieentscheidung obligatorisch. Das Ergebnis dauert in Bezug auf das Nährmedium ein bis zwei Wochen in der Flüssig- und sechs bis acht Wochen in der Festkultur. Allerdings kann Tbc in 10-20% der Fälle mittels Kultur nicht nachgewiesen werden, woraufhin die weitere Vorgehensweise, beispielsweise eine PCR-Analyse, und die Therapieentscheidung einem spezialisiertem/r Arzt/Ärztin obliegt. (42-44)

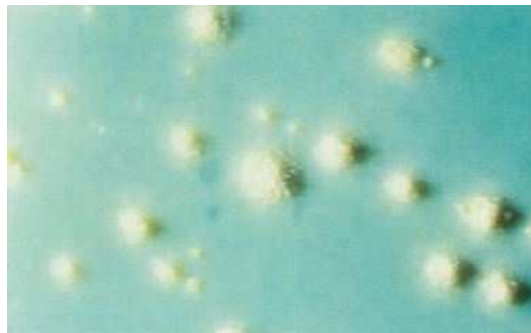


Abbildung 11 – Mb.tuberculosis Kultur (5)

### 1.9.7.4 PCR

Ein wichtiges diagnostisches Mittel stellt die PCR dar. Es handelt sich um eine Nukleinsäureamplifikationstechnik zur Detektion Erregerspezifischer DNA oder RNA. Sie ermöglicht einen raschen Nachweis des vorliegenden Keimes, sodass bereits nach etwa 24 Stunden das Ergebnis vorliegt. Die PCR weist sowohl eine hohe Spezifität als auch Sensitivität auf. Die Nachweisgrenze liegt bei einem Bakterium pro Milliliter Probenmaterial. (42,44) Weiters zeigt dieses Verfahren bei 30% der kulturnegativen Proben ein positives Ergebnis. (42)

Nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen und nach durchgeführter Tbc-Diagnostik wird bei gesicherter Tbc unverzüglich die entsprechende tuberkulostatische Therapie begonnen.

## **1.10 Therapie**

### **1.10.1 Antibiotika**

#### **1.10.1.1 Unkomplizierter Verlauf**

Die Therapie der Tbc erfolgt im Stadium der aktiven Tbc. Voraussetzung hierfür sind ein positiver Erregernachweis, entsprechende Klinik und eine Zunahme des Infektionsherdes, welche man zum Beispiel durch wiederholte Lungenröntgenaufnahmen bei einer Pulmonal-Tbc eruieren kann. (17) Wichtig ist eine antibiotische Kombinationstherapie durchzuführen, um das Risiko der Resistenzentwicklung zu minimieren. Die Standardmedikation bei unkompliziertem Erkrankungsverlauf erstreckt sich über sechs Monate und setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen: In den ersten zwei Monaten werden vier verschiedene Pharmazeutika zugleich verabreicht: Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB). In dieser Zeit werden die sich teilenden Erreger abgetötet und die Infektiosität bei 90% der PatientInnen limitiert. Anschließend werden INH und RMP für mindestens vier weitere Monate eingenommen. (18) Die Antituberkulostatikatherapie wird bei einer komplexen Tbc, beispielweise bei Meningitis Tuberculosa oder immungeschwächten Personen, und bei bereits therapierten Tbc-PatientInnen für weitere drei bis sechs Monate fortgesetzt. (17)

Während jeder Behandlung müssen unter anderem die Leberwerte ständig kontrolliert werden, da es aufgrund der gleichzeitigen Einnahme mehrerer Antituberkulostatika häufig zu einem markanten Anstieg der Transaminasen kommen kann. EMB kann ferner zu retrobulbärer Neuritis führen, weswegen regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt werden sollen. Eine intakte Nierenfunktion ist wichtig, damit es zu keiner Akkumulation der pharmakologischen Wirkstoffe im Körper kommt. (17)

INH	RMP	PZA	EMB
Hepathopathien			-
Allergische Hautreaktion		-	-
Polyneuropathien, Megakaryozytäre Anämie, Senkung der Krampfschwelle	Thrombozytopenie, Enzyminduktion – Medikamentenabbau ↑	Hyperurikämie, Gichtanfälle	Nervus Opticus Defekt

**Tabelle 1 - Antituberkulotika und Nebenwirkungsspektrum (5)**

### 1.10.1.2 Komplizierter Verlauf

Handelt es sich um einen resistenten Keim, so finden die gängigen und effektivsten Antituberkulostatika keine Anwendung und es muss auf andere Medikamente zurückgegriffen werden. Liegt eine MDR-Tbc vor, so weist diese zumindest eine Unempfindlichkeit gegenüber INH und RMP auf, den wichtigsten Substanzen dieser Kategorie. In diesem Falle werden zweitrangige Pharmazeutika eingesetzt: Amikacin, Capreomycin und Kanamycin. (16,29) Weiters gibt es Bedaquilin (30) und Delamanid (31), welche auch bei der ausgeprägteren Form, der XDR-Tbc, einen Erfolg bringen könnten. In dieser ausgeprägten Form sind die Keime sowohl gegenüber den First-Line-Medikamenten, als auch den Second-Line-Medikamenten sowie jeglichen Fluorochinolonen resistent. (30,31)

Man spricht bereits von der „extremely drug resistant“ Tbc (XXDR-Tbc), welche sich dadurch auszeichnet, dass keines der momentan verfügbaren tuberkulostatischen Substanzen wirksam ist. (32) Aus diesem Grund wird derzeit intensiv an neuen Medikamenten geforscht. (33)

### 1.10.2 Basistherapie

Neben der spezifischen medikamentösen Tbc-Behandlung ist eine Alkohol- und Nikotinkarenz von großer Bedeutung, da jeglicher immunsuppressiver Effekt vermieden werden soll. Des Weiteren wird der/die PatientIn symptomatisch

behandelt, um Beschwerden, wie Reizhusten oder Pleuraödem, zu lindern. Ein wesentlicher Aspekt findet sich in der Unterdrückung von Husten durch Antitussiva bei Vorliegen einer Pulmonal-Tbc, um das Ansteckungsrisiko zu minimieren. (17)

### **1.10.3 Ergänzend**

Es besteht die Möglichkeit einer zusätzlichen Kortikoidtherapie, die bei Meningitis Tuberculosa, Peritonitis, Perikarditis und Insuffizienz der Glandula suprarenalis angewandt werden kann. Ferner kann additiv eine Exzision des betroffenen Gewebes vorgenommen werden, wenn die Antibiotikabehandlung unzureichend oder ineffizient ist - wie es beispielsweise bei resistenten Keimen oder immungeschwächten PatientInnen der Fall sein kann - oder wenn die Schäden zu groß sind. (17)

### **1.11 Prognose**

Werden die Richtlinien und Empfehlungen der WHO befolgt, besteht in Europa eine 80%-Chance der vollständigen Heilung. (11) Liegt eine Multiresistenz, ein geschwächtes Immunsystem, hohes Alter oder Incompliance vor, kann Tbc einen chronischen Verlauf nehmen. (17) Diese Chronifizierung kann über einen signifikanten Gewebsuntergang zu Organversagen bis hin zum Tod führen. (11)

### **1.12 Prävention**

#### **1.12.1 BCG-Impfung**

Es gibt derzeit keine zufriedenstellende Impfung gegen Tbc. Lediglich in Ländern mit hoher Inzidenzrate ist eine Immunisierung mit dem abgeschwächten Bakterienstamm *Mycobacterium bovis*, auch Bacille Calmette-Guérin genannt, noch empfohlen. In den westlichen Gebieten Europas beispielsweise, die ein niedriges Risikoprofil haben, wurde diese Lebendimpfung seit Anfang der Neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts nicht mehr durchgeführt. (34)

Es stellte sich heraus, dass dadurch bei Kindern das Auftreten schwerwiegender Tbc-Formen, wie zum Beispiel Meningitis Tuberculosa oder die Miliar-Tbc, reduziert werden konnte. (11)

Eine Primärinfektion und vielmehr die Reaktivierung einer LTBI, welche für die Übertragung des Keimes hauptverantwortlich ist, konnten dadurch nicht hintangehalten werden. Die BCG-Impfung als Tbc-Prophylaxe in unseren Breiten ist somit aufgrund des geringen Nutzens, im Vergleich zu den möglichen Nebenwirkungen, nicht gerechtfertigt. Ebenso ist das Verabreichen des Lebendimpfstoffes bei Immunsupprimierten umstritten. Weiters fürchtet man dadurch bei HIV-positiven Kindern eine Beschleunigung des Krankheitsverlaufs von AIDS hervorzurufen. (34)

### **1.12.2 Chemoprophylaxe**

Diese besteht aus einer Gabe von INH und dient als Schutz für tuberkulinnegative Personen. Sowohl vor als auch unmittelbar nach Exposition mit einem/r diagnostizierten infektiösen Tbc-Erkrankten kann die Chemoprophylaxe eingenommen werden. Eine Empfehlung hierfür besteht vor allem bei Kindern unter fünf Jahren und bei PatientInnen mit angeborener, erworbener oder iatrogen induzierter Immundefizienz. Hat keine Infektion stattgefunden, wird die INH-Therapie nach acht Wochen abgesetzt. (35)

### **1.12.3 Chemoprävention**

Sollte nach Kontakt mit einem/r infektiösen Tbc-Patienten/in ein positiver Tuberkulinhauttest oder Interferon- $\gamma$ -Test nachgewiesen werden, geht man von einer frischen Übertragung aus und eine sogenannte Chemoprävention wird eingeleitet, um eine LTBI zu verhindern. Die Dauer der darauf folgenden INH-Therapie reicht je nach Literatur von sechs (11) bis zu neun Monaten. (35)

### **1.12.4 Isolation**

Leidet der/die PatientIn bereits an einer offenen Tbc, ist eine vorübergehende Isolation anzustreben. Diese ist abhängig vom Erreger, etwaiger Resistenzen, der

Effizienz der Behandlung und Compliance und wird solange aufrechterhalten, bis das Sputum des/r Patienten/in dreimal in Folge negativ ist. Die Isolationsdauer beträgt je nach Infektionsgrad Wochen bis Monate. (17)

## **2 Material und Methoden**

### ***2.1 Auswahl des PatientInnenkollektivs***

Vor Beginn der retrospektiven Datenanalyse wurde die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt (EK-Nummer: 26-378 ex 13/14).

Im Zuge dieser statistischen Auswertung mithilfe der EDV-Abteilung des LKH Graz und des IMI – dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation der Medizinischen Universität Graz - wurden jene PatientInnen ausgewählt, die zumindest einmal in den Jahren 2004-2013 in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen-, Ohren- Heilkunde vorstellig wurden. Diese hatten entweder eine bereits bestehende Diagnose einer Tbc oder es wurde im Zuge des Klinikaufenthaltes eine Tbc im HNO-Bereich dokumentiert.

Die in der elektronischen Datenbank openMEDOCS der Medizinischen Universität Graz erfassten 274 PatientInnen wurden hinsichtlich der tatsächlichen HNO-Beteiligung der Erkrankung selektiert. Es folgte eine umfassende Recherche in Ambulanzakten, Arztbriefen und mikrobiologischen Dokumenten. Die Zahl der StudienteilnehmerInnen, denen histopathologisch und/oder bakteriologisch eine Tbc-Erkrankung nachgewiesen wurde, reduzierte sich auf 26.

Davon zeigten sieben untersuchte Personen zwar tuberkulöse Veränderungen in der Histologie, jedoch wurde der nicht tuberkulöse Keim, das *Mb. avium*, nachgewiesen und die Diagnose MOTT gestellt. Weiters wurden vier PatientInnen mit einer mediastinalen Lymphknoten-Tbc diagnostiziert, jedoch zählt diese in Österreich nicht zum Fachbereich der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Somit blieben 15 Personen übrig, die eine mögliche HNO-Tbc hatten. An zehn dieser PatientInnen konnte letztendlich der Tbc-Erreger mikrobiologisch nachgewiesen werden, wodurch die Diagnose Tbc bestätigt war.

## **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

In diese Studie wurden ausschließlich PatientInnen mit der gesicherten Diagnose einer Tbc (Histopathologie und Erregernachweis mittels Kultur oder PCR) im Bereich der HNO eingeschlossen. Das Studienkollektiv besteht aus all jenen Personen, die in der HNO-Ambulanz im Zeitraum von 2004 bis 2013 elektronisch im openMEDOCS erfasst wurden; Männer und Frauen im Alter von 1 bis 90 Jahren wurden in dieser Diplomarbeit untersucht.

Das primäre Ausschlusskriterium ist der Nachweis des Bakterienstammes *Mb. avium*, welches zu den nicht tuberkulösen Mykobakterien MOTT (= Mycobacteria other than tuberculosis) zählt. Dieser Keim löst eine entzündliche Gewebsreaktion aus, welche histologisch wie eine tuberkulöse Erkrankung imponiert.

Die mediastinale Lymphknoten-Tbc wurde aus der Bewertung ausgeschlossen, da das Mediastinum in Österreich nicht in den Fachbereich der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde fällt.

PatientInnen, die aufgrund von positiver Anamnese, Klinik, positivem Intrakutan- oder Interferon- $\gamma$ -Test und/oder histologischer Untersuchung auf eine mögliche Tbc verdächtig waren, wurden auf den Tbc-Erreger untersucht. Aufgrund des negativen Keimnachweises - Kultur und/oder PCR auf *Mb. tbc/complex*, *Mb. avium* und *Bartonella* negativ - wurden diese PatientInnen aus der Studie ausgeschlossen.

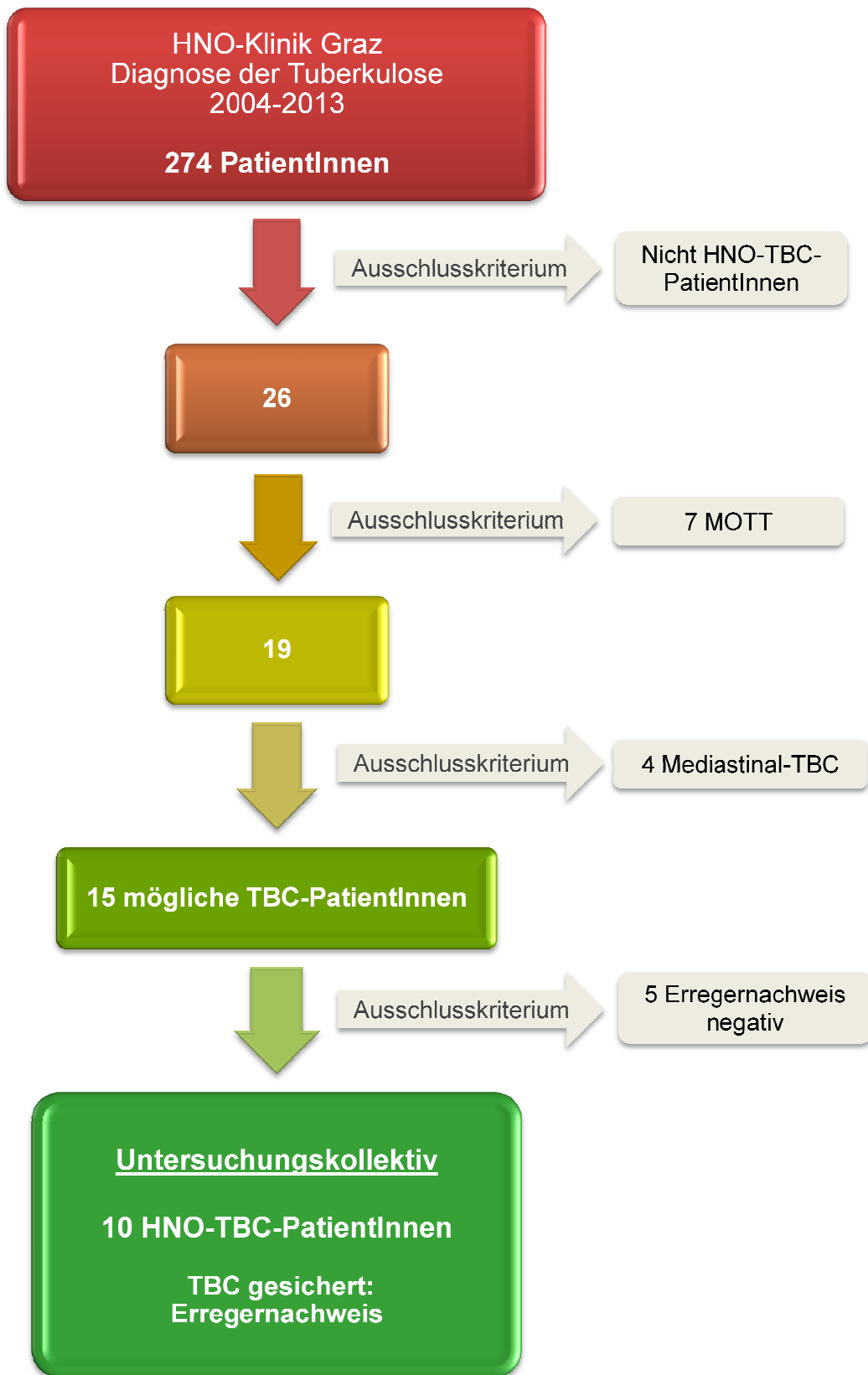


Abbildung 12 - Auswahlverfahren

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Diagnostik

Pat.	Alter HNO- Diagnose (Jahre)	Bekannte TBC	Anamnese	Tbc-Test	Untersuchungen	Erreger- nachweis
I	4	-	neg	MMT positiv	Sonografie, MR-Hals-Thorax, Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Histologie	PCR
II	20	-	neg	QFT-GIT negativ	Diagnostische LK-Exstirpation, Histologie	PCR
III	22	-	neg	QFT-GIT positiv	Sonografie, CT-Hals-Thorax, Histologie	PCR
IV	27	Lunge	pos (bek.Tbc)	-	Histologie	Kultur
V	41	-	neg	- Larynx Raumforderung	Röntgen-Hals- Thorax, PET positiv, Histologie	PCR
VI	43	Lunge	pos (bek.Tbc)	QFT-GIT positiv	Sonografie, Histologie	Kultur
VII	44	-	pos (Ausland-Kosovo)	QFT-GIT positiv	Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Diagnostische LK-Exstirpation, Histologie	PCR
VIII	51	Lunge, Haut	pos (bek.Tbc)	-	Diagnostische LK-Exstirpation, Histologie	PCR
IX	55	-	neg	- V.a.Malignes Lymphom	Diagnostische LK-Exstirpation, Histologie	PCR
X	68	-	neg	- V.a.Malignes Lymphom	Diagnostische LK-Exstirpation, Histologie	PCR

Pat.=PatientIn, bek.=bekannte, pos=positiv, neg=negativ, V.a.=Verdacht auf

**Tabelle 2 - Diagnostik**

Tabelle 2 zeigt das diagnostische Vorgehen aller zehn HNO-Tbc-PatientInnen. Auffallend ist, dass bei der Hälfte aller Fälle weder ein Tuberkulin-Intrakutantest noch ein Interferon- $\gamma$ -Release-Test angewandt wurde, ehe man eine Kultur bzw. PCR durchführte:

Zwei dieser Personen hatten bereits eine gesicherte Tbc, weswegen weder MMT noch GFT-GIT notwendig waren. Bei zwei weiteren PatientInnen bestand der Verdacht eines malignen Lymphoms, weshalb man sich direkt für eine diagnostische Lymphknotenexstirpation entschieden hatte. Die fünfte Person wurde aufgrund einer Raumforderung im Larynxbereich vorstellig, weswegen man eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt und pulmonal beidseits tuberkulös verdächtige Rundherde gesehen hatte. In weiterer Folge zeigte eine PET stoffwechselaktive Areale, entsprechend eines granulomatösen Prozesses, woraufhin diese/r PatientIn (V) an die Pulmonologische Abteilung des LKH Graz und zur Behandlung an die Tbc-Spezialklinik Enzenbach überwiesen wurde.

Weiters wurde bei PatientIn II trotz negativer Auslands- und Tbc-Anamnese sowie negativem QFT-GIT-Testergebnis eine HNO-Tbc diagnostiziert. Der/Die Betroffene wurde nach erfolgloser kieferchirurgischer Abklärung eines posttraumatischen vergrößerten Lymphknotens an der HNO-Klinik vorstellig. Im Zuge der Vorgeschichte erfolgte dort eine diagnostische Lymphknotenexstirpation mit anschließender Histologie und PCR-Analyse mit Nachweis einer Tbc.

### **3.1.1 Histologie und Erregernachweis**

In der histopathologischen Untersuchung weisen alle zehn HNO-Tbc-PatientInnen die Tbc-verdächtigen Strukturveränderungen entsprechend einer epitheloidzelligen granulomatösen, nekrotisierenden Entzündungsreaktion auf.

Der wichtigste Schritt in der Diagnostik der Tbc ist die Bestimmung des verursachenden Keimes. Bei dieser Infektionskrankheit spielen bestimmte Stämme des Mykobakteriums eine Rolle (siehe Punkt 1.4).

Im untersuchten Kollektiv dieser Studie erfolgt der Erregernachweis bei 8 von 10 PatientInnen mittels PCR. Bei zwei HNO-Tbc-PatientInnen ist der Tbc-Nachweis anhand einer Kultur erbracht worden.

Die mikrobiologischen Untersuchungen ergeben, dass rund 5 von 10 Personen mit dem Mb. tbc und 5 mit dem Mb. tbc complex infiziert sind. Dieser Complex setzt sich aus den Untergruppen Mb. tbc, Mb. bovis, Mb. africanum, Mb. microti, Mb. canetti und dem Mb. bovis BCG zusammen.

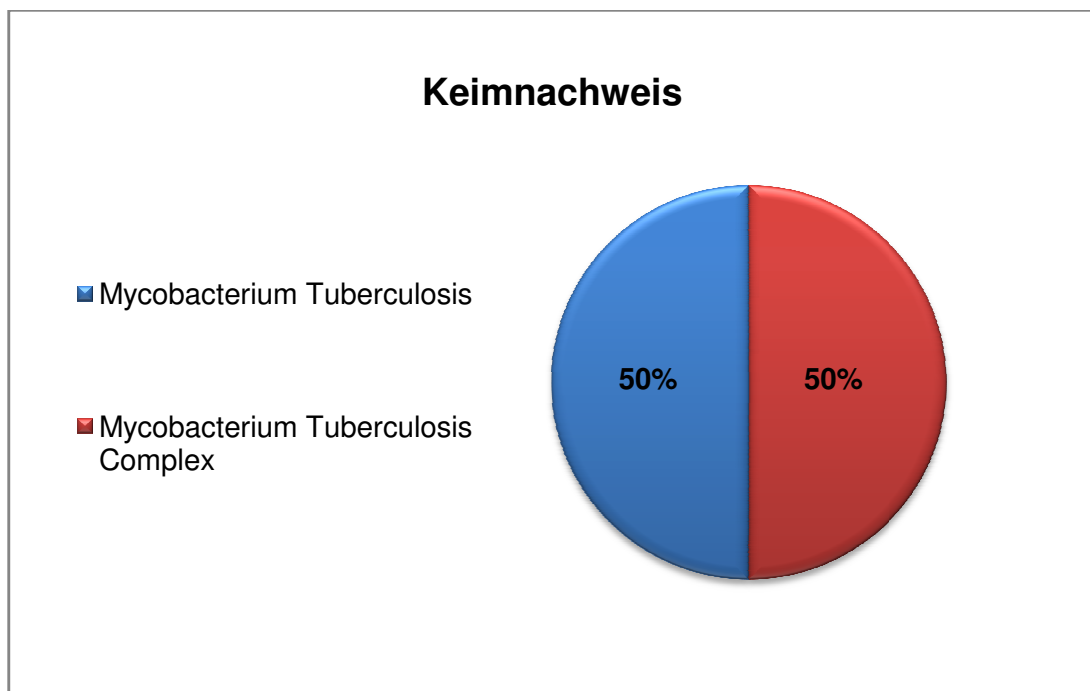


Abbildung 13 – Erreger

Die PCR-Analyse lieferte bei drei dieser PatientInnen ein positives Ergebnis sowohl für den Mb. tbc/complex als auch für das atypische Mb. avium.

Laut Rücksprache mit dem Institut für Pathologie des LKH-Graz kann es vorkommen, dass bei dem Nachweis des Tuberkulosekeims Mb.tuberculosis ebenso die PCR des MOTT-Erregers Mb.avium positiv ausfällt. Diese Personen haben folglich nur eine Tbc-Infektion.

Zusätzlich zur medikamentösen Tbc-Therapie ergibt sich in diesen drei Fällen keine weitere therapeutische Konsequenz in Bezug auf die positive MOTT-PCR. Da bei jedem/r Patienten/in zuvor eine Lymphknotenexstirpation erfolgt war und eine chirurgische Exzision bei einer cervicalen Lymphadenitis durch MOTT ausreichend ist. (17)

### 3.2 Geschlechterverteilung

Die Untersuchung soll zeigen, ob HNO-Tbc bei Männern und Frauen gleichermaßen häufig auftritt oder ob eine eventuelle Bevorzugung eines Geschlechts vorliegt.

Das Diagramm veranschaulicht ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten: HNO-Tbc manifestiert sich bei Männern neunmal häufiger als bei Frauen.

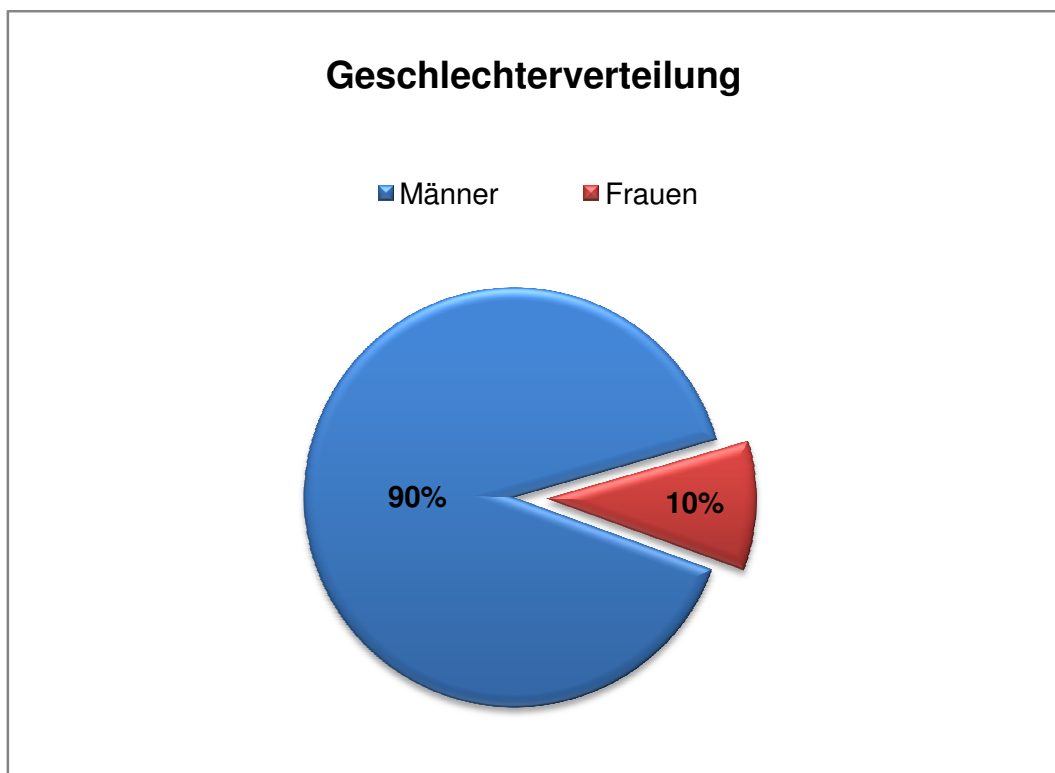


Abbildung 14 - Geschlechterverteilung

### 3.3 Alter zur Diagnosestellung

#### 3.3.1 Tbc im HNO-Bereich

Anhand der statistischen Auswertung manifestiert sich Tbc im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich im Alter von 19 bis 60 Jahren häufiger im Vergleich zur Altersgruppe der Kinder und der über 61-Jährigen.

Folgende Grafik erläutert die Verteilung in Altersgruppen:

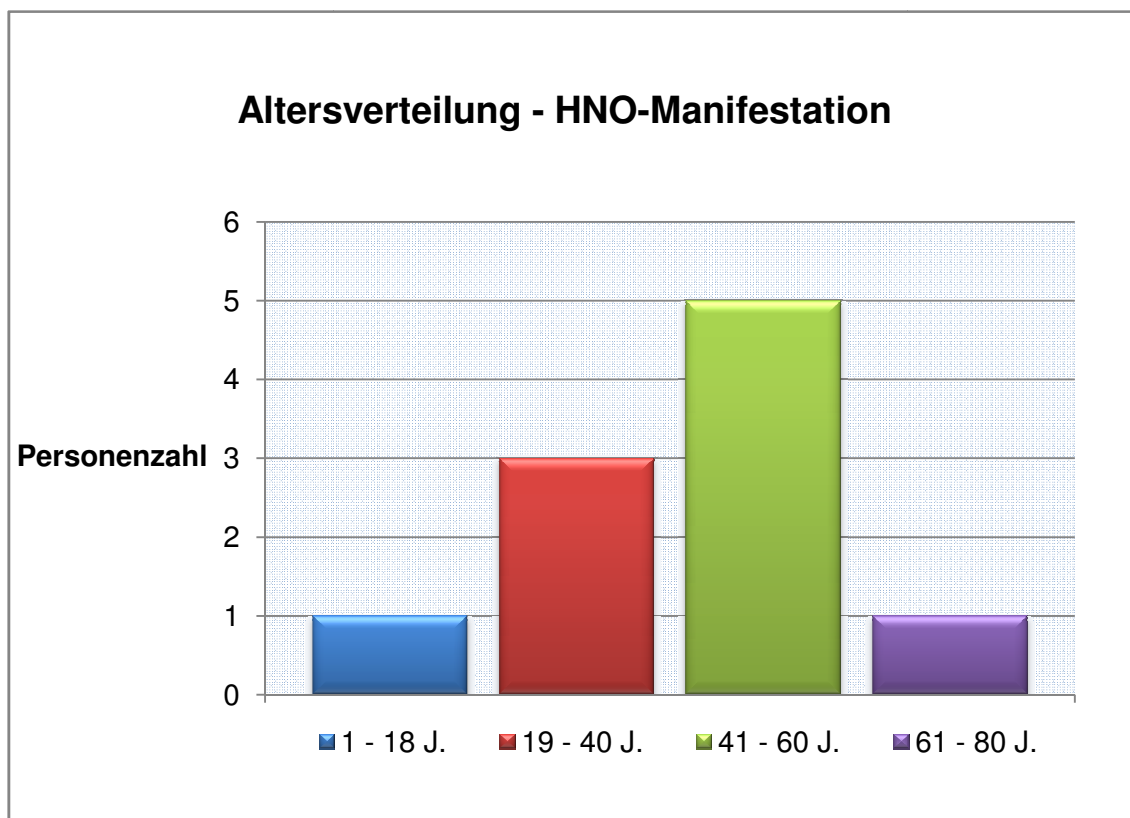


Abbildung 15 - Altersverteilung

### 3.3.2 Tbc-Manifestationen außerhalb des HNO-Bereichs

Die Datenanalysen zeigen, dass 7 von 10 an HNO-Tbc Erkrankten zusätzlich eine tuberkulöse Manifestation anderenorts - wie beispielsweise in Lunge oder Haut - aufweisen. Somit haben 70% der PatientInnen eine Sekundärbeteiligung. Diese multiple Form der Manifestation wird weitaus am häufigsten, nämlich mit 71,4%, im mittleren Lebensalter bei 41- bis 60-Jährigen diagnostiziert. Die restlichen 29,6% teilen sich auf die übrigen Altersabschnitte auf. So wurde eine zusätzliche Tbc-Manifestation bei einem/einer 4-jährigen sowie einem/einer 27-jährigen Patienten/in gestellt.

Das durchschnittliche Alter bei Mehrfachlokalisationen liegt somit bei 38 Jahren.

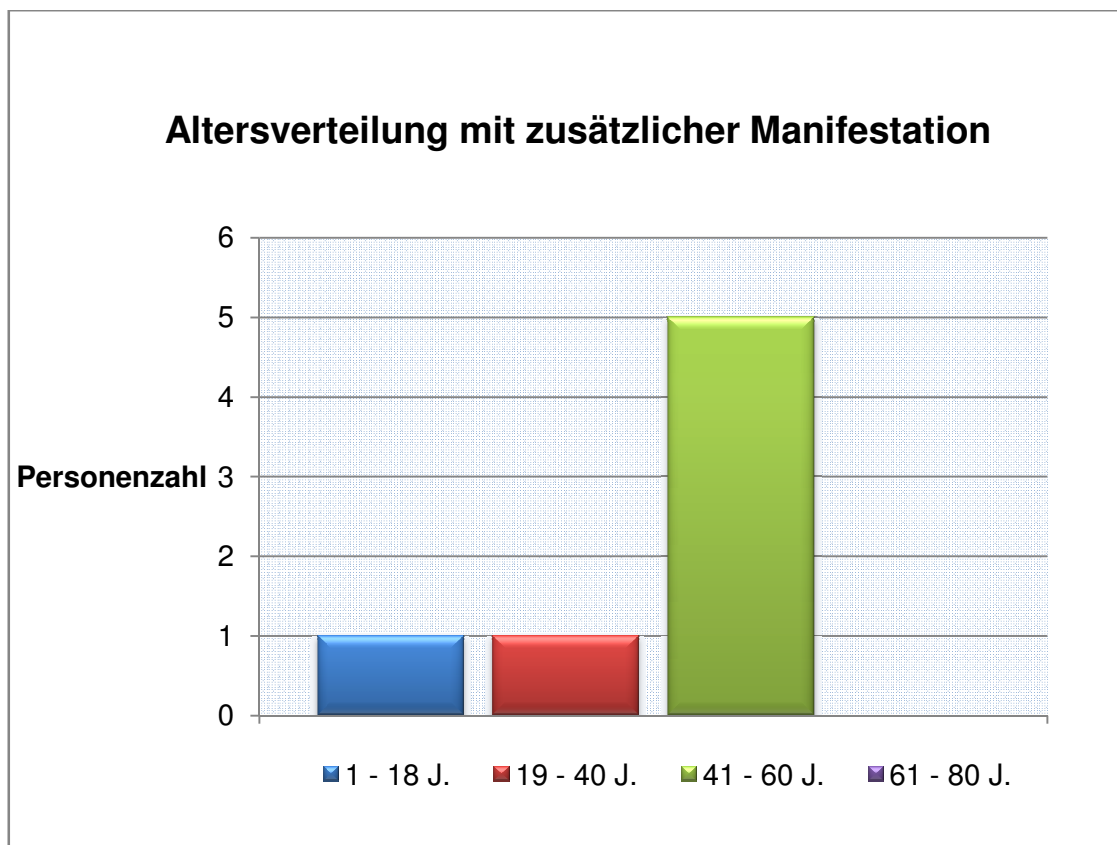


Abbildung 16 - Tbc mit mindestens zwei Lokalisationen

Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten einer Primär- und einer Sekundärmanifestation beträgt dreieinhalb Monate bis eineinhalb Jahre, siehe Punkt 3.4.

### **3.4 Primarium – Sekundarium**

Die statistische Datenlage aus international anerkannten Studien, Fach- und Lehrbüchern zeigt, dass die pulmonale Tbc 80-90% ausmacht und die extrapulmonale Manifestation nur 10-20% beträgt. (17) Die vorliegende retrospektive Datenanalyse beschäftigt sich mit der Frage, ob eine solch hohe Lungenbeteiligung ebenfalls bei dem untersuchten PatientInnenkollektiv besteht.

#### **3.4.1 Primäre HNO-Manifestation**

Die Auswertung der elektronischen Krankenakten der Studienkohorte zeigt, dass Tbc zu 40% primär im HNO-Bereich, ohne eine zusätzliche Manifestation zu diesem Zeitpunkt, auftritt. Später entwickelte jedoch eine dieser Personen eine Sekundär-Tbc, lokalisiert in der Lunge.

#### **3.4.2 Zeitgleich multiple Manifestation**

50% der PatientInnen haben neben der Diagnosestellung im HNO-Bereich zur gleichen Zeit zusätzlich eine Mykobakterieninfektion außerhalb dieser Region. Tbc wird unter anderem in der Lunge oder der Haut diagnostiziert. Ob und an welcher Lokalisation die Erkrankung erstmalig auftritt, kann anhand der Datenlage nicht erschlossen werden. Denn die Verifikation der Verdachtsdiagnose Tbc erfolgt in den jeweiligen Lokalisationen bei manchen PatientInnen am selben Tag, bei anderen wiederum ein paar Tage oder Wochen später. Der Zeitpunkt der Beschwerden gibt keine Auskunft über die Erst- oder Zweitmanifestation innerhalb des kurzen Zeitraumes von wenigen Tagen bzw. Wochen.

### 3.4.3 Sekundäre HNO-Manifestation

In nur einem Fall setzte sich Tbc primär in der Lunge und der Haut fest, bevor es zehn Monate später zu einer Sekundärmanifestation in den cervicalen Lymphknoten kam.

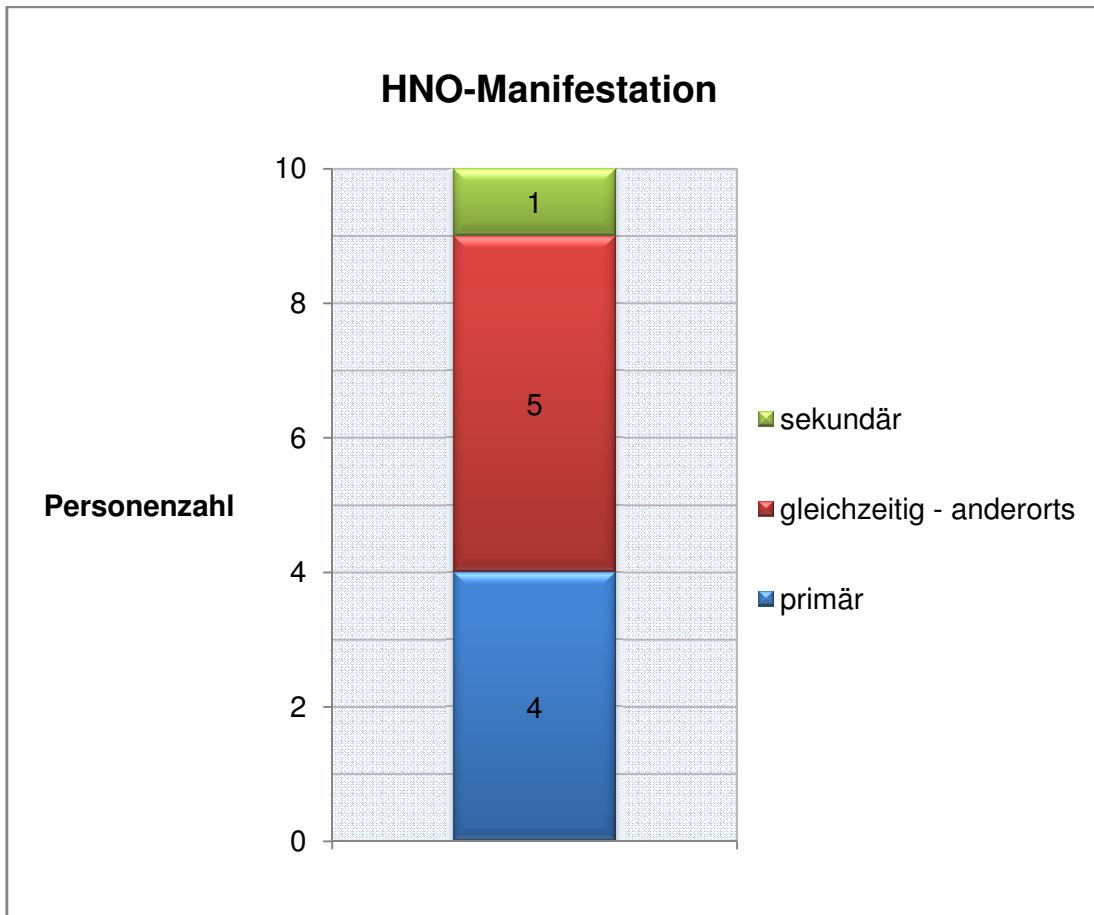


Abbildung 17 - Primär- und Sekundär-HNO-Manifestation

### 3.4.4 Manifestation in anderen Strukturen

Die Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Frage, mit welcher relativen Häufigkeit eine HNO-Tbc isoliert auftritt. Die Untersuchung zeigt, dass knapp 30% der PatientInnen eine solitäre und 70% eine multiple Tbc aufweisen.

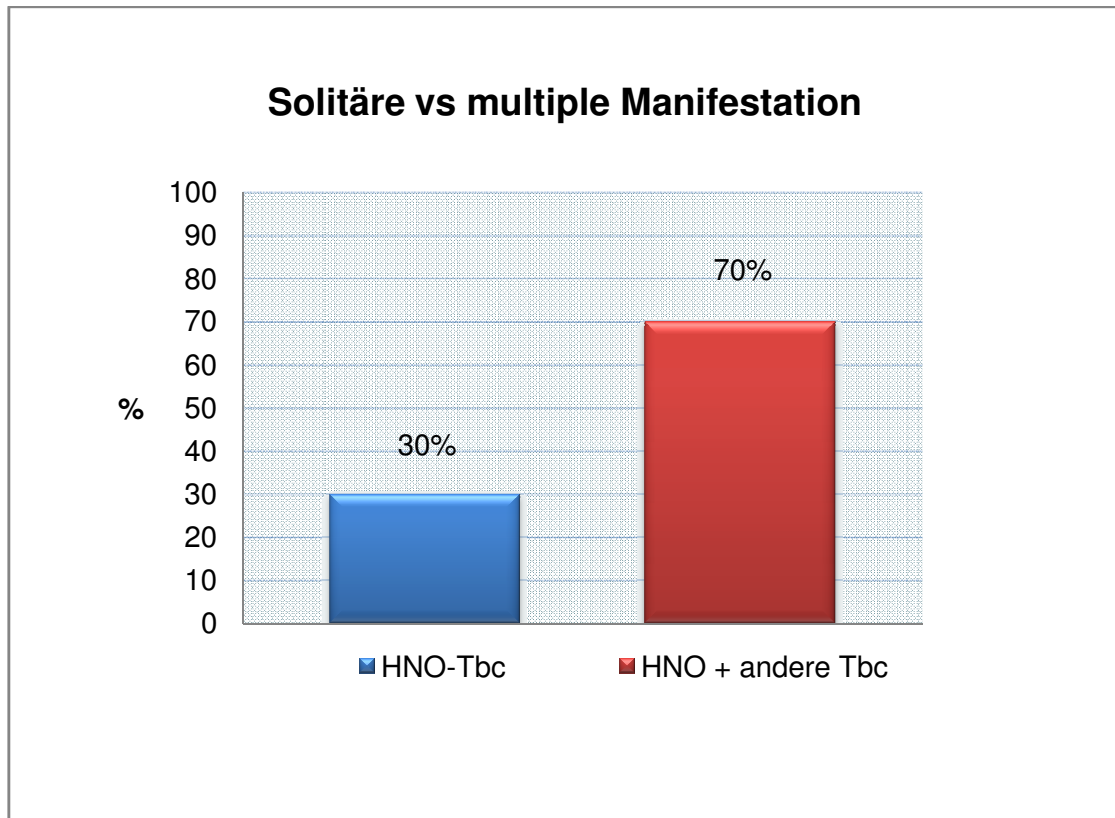


Abbildung 18 - Solitäre vs. Multiple Tbc

### 3.4.5 Statistische Zusammenhänge

Mittels SPSS 19 wird ein Mittelwertsvergleich anhand einer Varianzanalyse erstellt, um das Durchschnittsalter hinsichtlich primärer und sekundärer HNO-Tbc sowie zeitgleich multipler Manifestation zu ermitteln.

Folgende Tabelle zeigt, dass PatientInnen mit Mehrfachlokalisierung bei Diagnosestellung im Schnitt jünger sind als jene mit primärer HNO-Tbc.

#### Varianzanalyse

HNO-Manifestation	Mittelwert (Alter)	Gesamtzahl
primär	41,25	4
sekundär	51,00	1
zeitgleich multipel	31,80	5
Insgesamt	37,50	10

Tabelle 3 – Alter und Manifestation

Die Unterschiede sind in der untersuchten Gruppe deutlich zu erkennen, jedoch lässt sich dies aufgrund der geringen Gesamtzahl der ProbandInnen nicht auf die Grundgesamtheit übertragen. Der Eta-Quadrat-Test (36) zeigt, dass die statistische Aussagekraft nur bedingt repräsentativ ist (Signifikanzniveau = 0,122).

#### Signifikanz

	Eta-Quadrat
Manifestation * Alter	0,122

Tabelle 4 – Signifikanzniveau

### 3.5 Lokalisation und Häufigkeit

Die Datenanalyse zeigt, dass sich Tbc mit einer hohen relativen Häufigkeit von 80% in den cervicalen Lymphknoten manifestiert. Es handelt sich hierbei um 8 der 10 Personen, bei denen die Infektion in den Halsweichteilen lokalisiert ist. Die übrigen 2 PatientInnen haben eine Tbc in den Glandulae salivariae und dem Larynx.

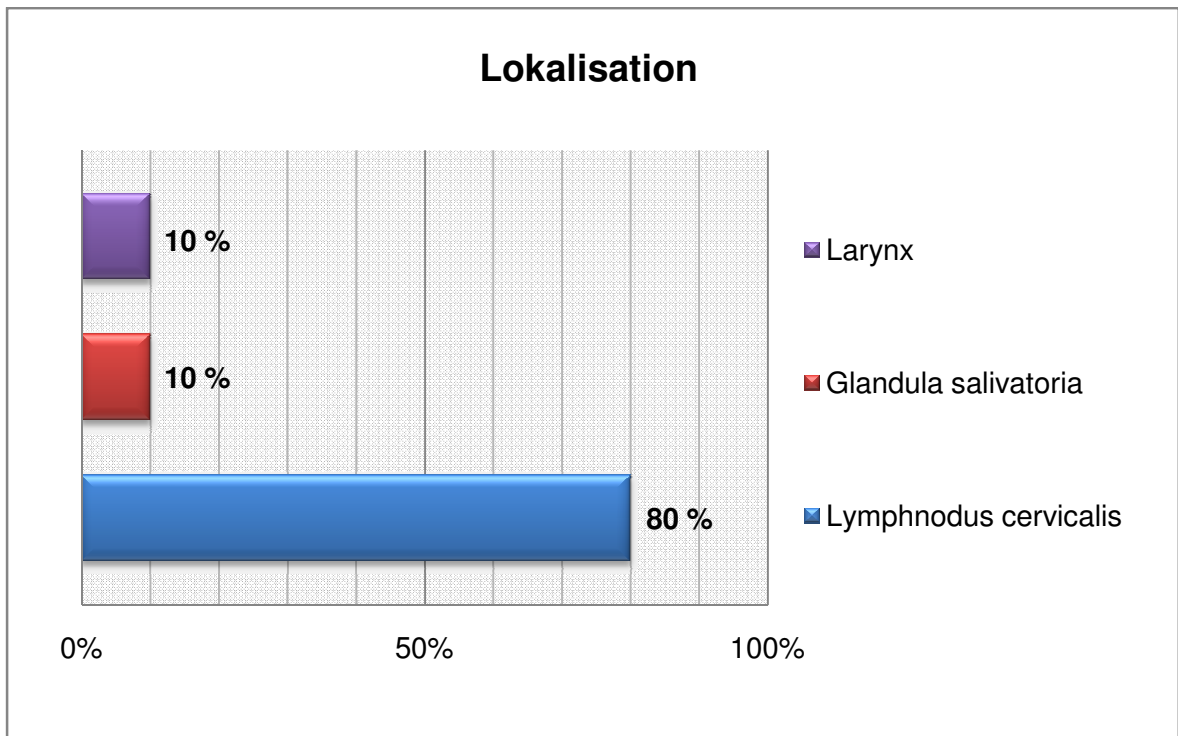


Abbildung 19 - Manifestationsorte im HNO-Bereich

Von diesen 80% sind vier Lymphknoten links und drei Lymphknoten rechts befallen. Bei einem/r Betroffenen konnte der Keim beidseits mikrobiologisch nachgewiesen werden.

### 3.6 Inzidenz

Zur Berechnung der Inzidenzrate wird in dieser Diplomarbeit die Bevölkerungszahl des Bundeslandes Steiermark im Jahre 2011 herangezogen. Laut Landesstatistik Steiermark hatte dieses Gebiet 1.208.575 Einwohner. (37)

Grafik 16 stellt die Inzidenzraten im zeitlichen Verlauf dar, beginnend im Jahr 2004 bis hin zum Jahr 2013. Die steigende Trendlinie der letzten Jahre lässt eine leicht zunehmende Tendenz erkennen.

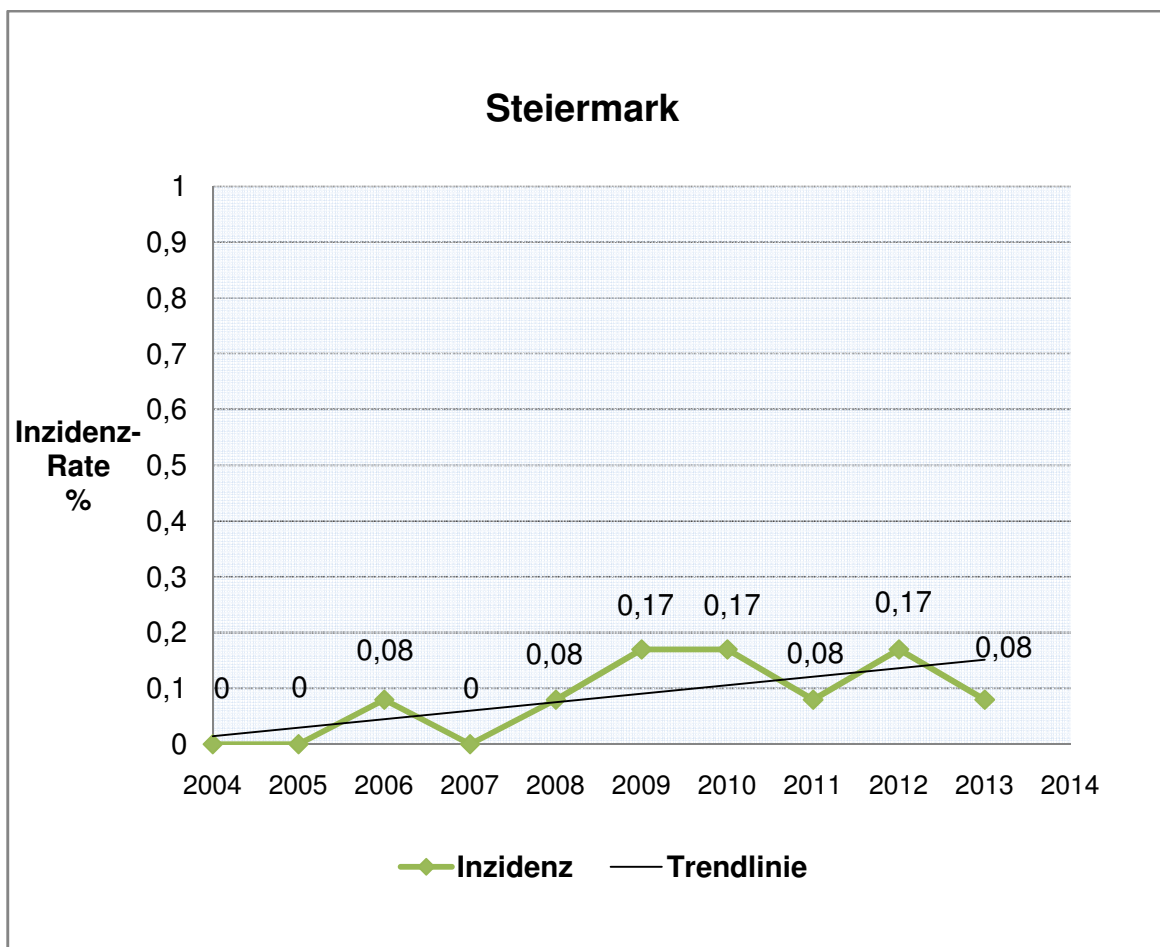


Abbildung 20 – Inzidenz Region Steiermark im zeitlichen Verlauf

Folgende Tabelle zeigt die jährliche Zahl der Diagnosestellungen einer Tbc im HNO-Bereich:

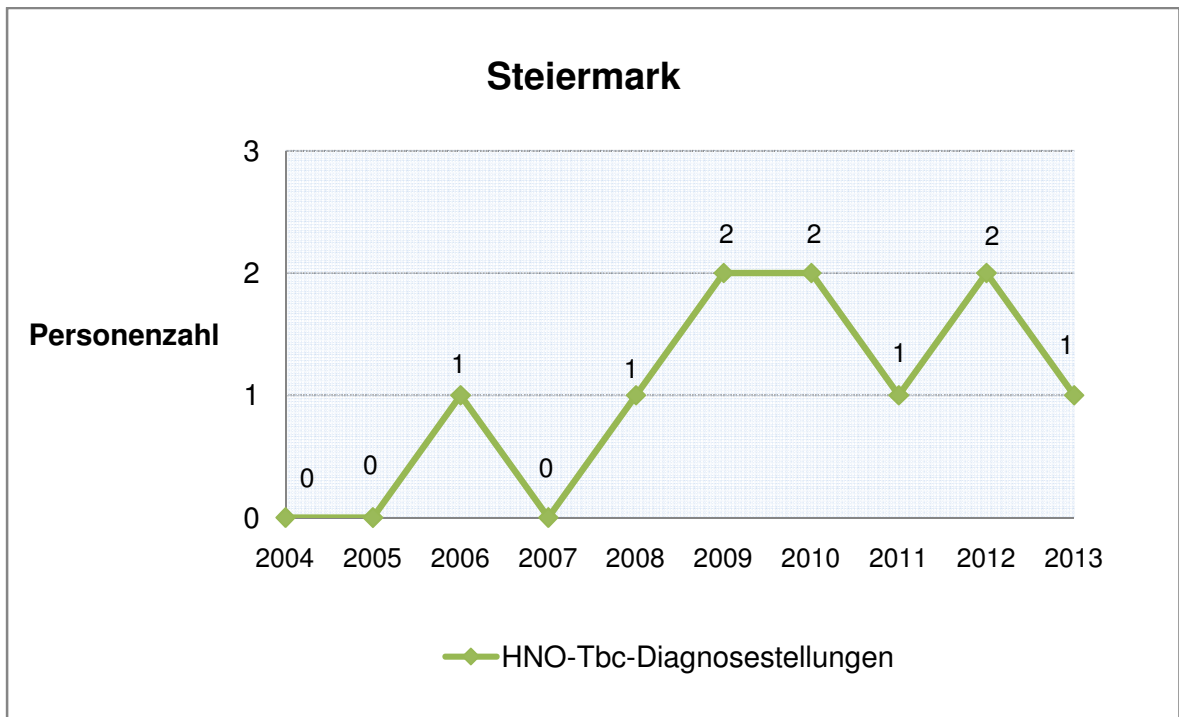


Abbildung 21 - Diagnosestellungen

### 3.7 Therapie

Das weitere Vorgehen - Behandlungs- und Therapieverlauf - der PatientInnen mit gesicherter HNO-Tbc kann aufgrund der externen Betreuung nicht gänzlich verfolgt werden.

Die Recherche ergab, dass drei PatientInnen mit bekannter Pulmonal- und Haut-Tbc an der Tbc-Spezialklinik Enzenbach entsprechender Therapie zugeführt wurden und während dieser Behandlung eine Tbc in den cervicalen Lymphknoten entwickelten.

Vier weitere Tbc-Infizierte sind zur weiteren Therapieplanung am Klinikum Enzenbach vorstellig geworden.

Zwei Personen wurden an der Pulmologie des LKH Graz weiterbetreut.

Von einem/r PatientIn ist das weitere Vorgehen aus der Datenbank openMEDOCS nicht ersichtlich.

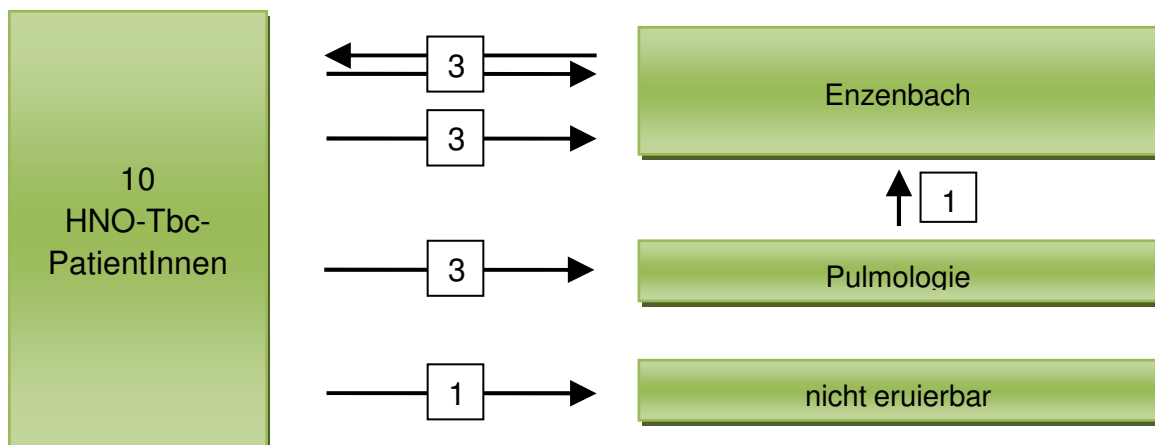


Abbildung 22 – Behandlungsverlauf

In den elektronischen Krankenakten ist in sechs von zehn Fällen dokumentiert, dass die PatientInnen die von der WHO empfohlene Kombinationstherapie erhalten haben - INH, RMP, PZA und EMB. Bei den übrigen vier Personen, wovon drei in Enzenbach behandelt wurden, waren die verwendeten Tuberkulostatika jedoch im openMEDOCS nicht eruierbar.

### **3.8 Rezidiv**

Laut der elektronischen Datenbank openMEDOCS haben zwei HNO-Tbc PatientInnen in den Jahren 2004 bis 2013 aufgrund eines Rezidivs die Ambulanz der Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik Graz aufgesucht. Der Relaps ereignet sich 9 bzw. 15 Monate nach Erstdiagnosestellung. Dies lässt nicht den Rückschluss zu, dass bei den übrigen 8 PatientInnen keine erneute Tbc aufgetreten ist, da die Möglichkeit besteht, dass diese in einem anderen Klinikum vorstellig wurden.

## 4 Diskussion

Die Inzidenz der Tbc ist in den letzten Jahren bis Jahrzehnten laut Statistiken der WHO weltweit rückläufig. Diesbezügliche Publikationen haben zur Folge, dass diese Infektionskrankheit nach und nach aus dem Bewusstsein der ÄrztInnen und anderer MitarbeiterInnen des Gesundheitswesens schwindet. Aufgrund dessen und infolge von Immigration, welche wieder eine Zunahme der Tbc prognostizieren lässt, sollte diese stets als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Diese Annahme zeichnet sich bereits in aktuellen Daten der Statistik Austria ab: Denn im Jahr 2012 wurden allein in der Steiermark 30 Fälle von offener Tbc diagnostiziert. (38) Im Jahr darauf stieg die Zahl der PatientInnen mit einer infektiösen Tbc auf rund 51. (10)

Diese Diplomarbeit, welche sich allein auf das PatientInnenkollektiv der HNO-Abteilung des LKH Graz bezieht, zeigt Ähnliches: Wurden vor fünf bis zehn Jahren in Summe zwei HNO-Tbc-Diagnosen gestellt, so sind im Vergleich dazu in den letzten 5 Jahren bereits acht Fälle von HNO-Tbc diagnostiziert worden.

In Publikationen (25,39) wird eine hohe Tbc-Prävalenz unter den Kleinkindern beschrieben. Entgegen dieser Studien zeigt die retrospektive Datenanalyse dieser Diplomarbeit diesbezüglich keine Auffälligkeit in der Altersverteilung: Lediglich ein/e HNO-Tbc-PatientIn ist jünger als fünf Jahre. Da Personen dieses Alters noch kein ausgereiftes Immunsystem haben, gehören sie der Risikogruppe an. Das Wissen hiervon ist besonders wichtig, denn in diesem Fall sind eine rechtzeitige Diagnosestellung und eine entsprechend rasche Therapieeinleitung entscheidend und können dadurch lebensrettend sein.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird eine statistische Auswertung bezüglich der Häufigkeit befallener Strukturen im HNO-Bereich durchgeführt, um zukünftig Tbc als Differentialdiagnose an bestimmten Lokalisationen in Betracht zu ziehen.

Hierfür hat die Studie bedeutende Untersuchungsergebnisse geliefert: Trotz des kleinen PatientInnenkollektivs lässt sich in der retrospektiven Datenauswertung eine deutliche Dominanz in den cervicalen Lymphknoten erkennen. Weitaus seltener finden sich alle übrigen mit dem Tbc-Keim infizierten Strukturen, wie etwa Glandulae salivatoriae und Larynx. Aus diesen Resultaten geht hervor, dass

gerade bei entzündlich vergrößerten cervicalen Lymphknoten differentialdiagnostisch an eine Tbc gedacht werden sollte und bei auffälligem Sonografiebefund eine sofortige Abklärung dahingehend notwendig wird.

Demgegenüber haben Sens et al. und Kulkarni et al. eine konträre Lokalisations- und Häufigkeitsverteilung beschrieben: An erster Stelle stehen Larynx, Gehörgang und Tonsillen, gefolgt von den cervicalen Lymphknoten, dem Pharynx und an letzter Stelle wurden Mucosa oris und Glandulae salivatoriae genannt. (19,40) Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass es sich bei den PatientInnen dieser Studien häufig um Personen mit Tbc-Rezidiven aufgrund ineffizienter Therapie handelt. Im Gegensatz dazu konnte in der vorliegenden Arbeit lediglich bei 2 von 10 PatientInnen ein Relaps dokumentiert werden.

Bezüglich der Diagnosestellung kann folgende Annahme getroffen werden: Der Verdacht auf Tbc bestand bei 15 PatientInnen aufgrund positiver Anamnese, Intrakutan- oder Interferon- $\gamma$ -Test und/oder auffälliger pathohistologischer Befundung. Jedoch konnte lediglich bei zehn PatientInnen eine gesicherte Tbc-Diagnose mittels Erregernachweis gestellt werden. Bei den übrigen fünf Personen war kein Keim nachweisbar; ebenso wurden MOTT und Bartonella ausgeschlossen.

Dies beschreibt ebenso die Publikation von Cho et al.: Nur knapp 19% sind Acid-Fast-Bacille-positiv (AFB-positiv), doch beinahe alle ProbandInnen weisen eine Tbc-typische Histologie auf. Ferner kann jedoch auch in dieser Studie in keiner Kultur ein Keimnachweis erbracht werden. (41)

Aus Veröffentlichungen und Statistiken geht hervor, dass PatientInnen überwiegend primär eine Pulmonal-Tbc haben und eine Tbc im HNO-Bereich meist erst als Sekundärmanifestation auftritt. (17) Im Vergleich hierzu zeigt die retrospektive Datenanalyse dieser Diplomarbeit, dass rund 40% eine Primär-Tbc in Strukturen des Hals-, Nasen-, Ohrenbereichs haben, wohingegen 50% der PatientInnen gleichzeitig eine HNO-Tbc und eine Pulmonal-Tbc aufweisen.

Neueste Berichte der WHO beschreiben die Situation weltweit, in Europa und auch in Österreich dahingehend, dass es eine Zunahme an multiresistenten Keimstämmen gibt. Eine sehr wichtige Rolle spielt hierbei die Therapie, die von Anfang an richtig gewählt werden sollte - vier Tuberkulostatika über zwei Monate

und anschließend zwei Tuberkulostatika über mindestens vier weitere Monate. Eine solch prekäre Resistenzlage kann nur entschärft werden, wenn Tbc frühzeitig erkannt und behandelt wird. (11)

Der Therapieverlauf der PatientInnen mit gesicherter HNO-Tbc kann aufgrund der externen Betreuung nicht immer verfolgt werden. Somit konnte nicht in allen Fällen Einsicht in die verwendeten Tuberkulostatika genommen werden.

## **5 Schlussfolgerung**

Die statistische Auswertung der Daten der an Tbc im HNO-Bereich erkrankten PatientInnen im Zeitraum von 2004 bis 2013 am Universitätsklinikum Graz brachte entscheidende Kenntnis darüber, dass diese Infektionskrankheit als Differentialdiagnose durchaus eine Rolle spielt und in Zukunft noch mehr an Bedeutung gewinnen dürfte. Denn die Zahl der Tbc-Diagnosestellungen in Europa ist bereits wieder im Steigen begriffen. (6,9) Es soll somit in jedem suspekten Fall an die Möglichkeit einer Tbc-Erkrankung gedacht werden. Bei der Bekämpfung dieser Krankheit ist es absolut wichtig, dass eine effiziente Therapie, unter Bezugnahme auf eine mögliche Keimresistenz, frühzeitig begonnen und entsprechend dem internationalen Behandlungsschema der WHO mindestens sechs Monate konsequent durchgeführt wird.

## Literaturverzeichnis

1. Tuberculosis WHO Global Tuberculosis Report 2014 [Internet]. [Publikationsort unbekannt]: WHO; 2014 [updated Oktober 2014; zitiert am 15.12.2014].  
URL: [http://www.who.int/tb/publications/factsheet\\_global.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf?ua=1)
2. Kunitz F, Brodhun B, Hauer B, Haas W, Loddenkemper R, Hrsg. Pneumologie. Die aktuelle Tuberkulosesituation in Deutschland und die Auswirkungen der globalen Situation [E-Book]. 10.Ausgabe. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2007 [zitiert am 03.03.2014]. Verfügbar bei: Thieme
3. Lamberti M, Muoio M, Monaco MG, Uccello R, Sannolo N, Mazzarella G, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection and associated risk factors among 3,374 healthcare students in Italy. *J Occup Med Toxicol*. 2014 Oct 2;9(1):34. doi: 10.1186/s12995-014-0034-5
4. Ahmad S, Mokaddas E. Recent advances in the diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Respir Med*. 2009 Dec;103(12):1777-90. doi: 10.1016/j.rmed.2009.07.010
5. Van der Werf MJ, Ködmön C, Hollo V, Sandgren A, Zucs P. Drug resistance among tuberculosis cases in the European Union and European Economic Area, 2007 to 2012. *Euro Surveill*. 2014 Mar 13;19(10)
6. Van der Werf MJ, Hollo V, Noori T. Is tuberculosis crossing borders at the Eastern boundary of the European Union? *Eur J Public Health*. 2013 Dec;23(6):1058-63. doi: 10.1093/eurpub/ckt098
7. Costa JC, Silva R, Ferreira J, Nienhaus A. Active tuberculosis among health care workers in Portugal. *J Bras Pneumol*. 2011 Sep-Oct;37(5):636-45
8. [No authors listed] Tuberculosis rates still high in the UK. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1238. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61752-9
9. Anzeigte laborbestätigte Fälle übertragbarer Krankheiten seit 1960 [Internet]. Österreich: Statistik Austria; 2014 [updated 03.November 2014; zitiert am 05.11.2014].  
URL: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/uebertragbare\\_krankheiten/022357.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/uebertragbare_krankheiten/022357.html)

10. Angezeigte laborbestätigte Fälle übertragbarer Krankheiten 2013 nach Bundesländern [Internet]. Österreich: Statistik Austria; 2014 [updated 10. Oktober 2014; zitiert am 05.11.2014].  
URL: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/uebertragbare\\_krankheiten/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/uebertragbare_krankheiten/index.html)
11. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. Innere Medizin. 2. Auflage. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2009 [zitiert am 22.05.2014]. Seiten 380-386
12. Ahmad S, Mokaddas E. Tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. Epidemiology, Diagnosis, Treatment Strategies, and Novel Drugs [E-Book]. New York: Nova Science Publishers, Inc.; July 2013 [zitiert am 05.04.2014]  
Verfügbar bei: Ebrary
13. Nguy S, K'ung Zhou. Virology Research Progress: Drug-resistant Tuberculosis: Causes, Diagnosis and Treatments. [E-Book]. New York: Nova Science Publishers, Inc.; January 2010 [zitiert am 07.06.2014].  
Verfügbar bei: Ebrary
14. Weiss P, Chen W, Cook VJ, Johnston JC. Treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systemic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2014 Jun 17; 14:333. doi: 10.1186/1471-2334-14-333
15. Günther G. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review of current concepts and future challenges. Clin Med. 2014 Jun; 14(3):279-85. doi: 10.7861/clinmedicine.14-3-279
16. Stoffels K, Allix-Béquec C, Groenen G, Wanlin M, Berkvens D, Mathys V, et al. From multidrug- to extensively drug-resistant tuberculosis: upward trends as seen from a 15-year nationwide study. PLoS One. 2013 May 9;8(5):e63128. doi: 10.1371
17. Herold G, et al. Innere Medizin. Auflage 2014. Köln: Herold Gerd Verlag; 2014
18. Hof H, Dörries R, Geginat G, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. 4. Ausgabe. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Georg Thieme Verlag KG; 2009. Seiten 357-365
19. Sens PM, Almeida CIR, Valle LO, Costa LHC, Angeli MLS. Tuberculosis of the ear, a professional disease? Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2008 July-August;74(4):621-7

20. Meldepflichtige übertragbare Krankheiten in Österreich [Internet]. Österreich: Bundesministerium für Gesundheit; 2014 [updated 2009; zitiert am 02.10.2014].  
URL: [http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare\\_Krankheiten/Epidemiologie/Meldepflichtige\\_uebertragbare\\_Krankheiten\\_in\\_Oesterreich](http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Epidemiologie/Meldepflichtige_uebertragbare_Krankheiten_in_Oesterreich)
21. Heitmann L<sup>1</sup>, Abad Dar M, Schreiber T, Erdmann H, Behrends J, McKenzie AN. The IL-13/IL-4R $\alpha$  axis is involved in tuberculosis-associated pathology. *J Pathol.* 2014 Nov;234(3):338-50. doi: 10.1002/path.4399. Epub 2014 Aug 6
22. Hollo V, Zucs P, Ködmön C, Sandgren A, Manissero D. Marking 15 years of efforts towards a comprehensive European TB surveillance system: the epidemiological situation of TB in the EU/EEA in 2009. *Euro Surveill.* 2011 Mar 24;16(12)
23. Ong CW, Elkington PT, Friedland JS. Tuberculosis, pulmonary cavitation, and matrix metalloproteinases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jul 1;190(1):9-18. doi: 10.1164/rccm.201311-2106PP
24. Böcker W, Denk H, Heitz Ph U, Moch H. *Pathologie.* 4. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2008. Seiten 1186-1189
25. Vaamonde P, Castro C, García-Soto N, Labella T, Lozano A. Tuberculous otitis media: a significant diagnostic challenge. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 June;130(6):759-66
26. Sawada N, Inokuchi G, Komatsu H, Kurakawa S, Tada K, Kumoi K. Nasopharyngeal tuberculosis. *J Infect Chemother.* 2013 Dec;19(6):1158-60
27. Gandhi S, Kulkarni S, Mishra P, Thekedar P. Tuberculosis of larynx revisited: a report on clinical characteristics in 10 cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Sep;64(3):244-7
28. Diel R, Loytved G, Nienhaus A, Castell S, Detjen A, Geerdes-Fenge H, et al. New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis. *Pneumologie.* 2011 Jun;65(6):359-78. doi: 10.1055/s-0030-1256439
29. Sowajassatakul A, Prammananan T, Chaiprasert A, Phunpruch S. Molecular characterization of amikacin, kanamycin and capreomycin resistance in M/XDR-TB strains isolated in Thailand. *BMC Microbiol.* 2014 Jun 22;14:165. doi: 10.1186/1471-2180-14-165

30. Cox E, Laessig K. FDA approval of bedaquiline—the benefit-risk balance for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):689-91. doi: 10.1056/NEJMp1314385
31. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013 Jun;41(6):1393-400. doi: 10.1183/09031936.00125812
32. Tahmasebi P, Farnia P, Sheikholslami F, Velayati A. Rapid identification of extensively and extremely drug resistant tuberculosis from multidrug resistant strains; using PCR-RFLP and PCR-SSCP. *Iran J Microbiol*. 2012 Dec;4(4):165-70
33. Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, Phillips PP, Cole ST, Abubakar I, et al. New antituberculosis drugs, regimes, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014 Apr;14(4):327-40. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70328-1
34. Dara M, Acosta CD, Rusovich V, Zellweger JP, Centis R, Migliori GB, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccination: the current situation in Europe. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):24-35
35. Diel R, Loytved G, Nienhaus A, Castell S, Detjen A, Geerdes-Fenge H, et al. New recommendations for contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis. *Pneumologie*. 2011 Jun;65(6):359-78
36. Rowe P. Statistik für Mediziner und Pharmazeuten. 1. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA. 2012.
37. Wohnbevölkerung insgesamt [Internet]. Österreich: Landesstatistik Steiermark; 2014 [zitiert am 11.09.2014]. URL:[http://www.statistik.steiermark.at/cms/dokumente/10004611\\_103034729/9cf67389/Wbinsgesamt-14.pdf](http://www.statistik.steiermark.at/cms/dokumente/10004611_103034729/9cf67389/Wbinsgesamt-14.pdf)
38. Angezeigte laborbestätigte Fälle übertragbarer Krankheiten 2012 nach Bundesländern [Internet]. Österreich: Statistik Austria; 2013 [updated 03.November 2014; zitiert am 24.05.2014]. URL:[https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/uebertragbare\\_krankheiten/index.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/uebertragbare_krankheiten/index.html)

39. Greenfield BJ, Selesnick SH, Fisher L, Ward RF, Kimmelman CP, Harrison WG. Aural tuberculosis. *Am J Otol.* 1995 Mar;16(2):175-82
40. Kulkarni NS, Gopal GS, Ghaisas SG, Gupte NA. Epidemiological considerations and clinical features of ENT tuberculosis. *J Laryngol Otol.* 2001 Jul;115(7):555-8
41. Cho YS, et al. Tuberculous otitis media: a clinical and radiologic analysis of 52 patients. *Laryngoscope.* 2006 Jun;116(6):921-7
42. Flick H, Rumetshofer R, Wurzinger G. Tuberkulose. *Wien Klin Wochenschr Educ.* 2012 Februar  
DOI: 10.1007/s11812-012-0018-2
43. [No authors listed] Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1376-95.
44. Richter E, Andres S, Hillemann D. Aktuelle mikrobiologische Untersuchungsmethoden bei Mykobakterien. *Pneumologie* 2015 May;69(5):276-81. doi: 10.1055/s-0034-1391960. Epub 2015 May 13

## Bildquellenverzeichnis

1. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Tuberculosis – All cases – Notification rate. Data by Country and Year. Current time period: 2012 [Internet]. [Publikationsort unbekannt]: ECDC; 2014 [updated 2014; zitiert am 15.04.2014].  
URL: <http://ecdc.europa.eu/en/data-tools/atlas/Pages/atlas.aspx>
2. Global Health Observatory (GHO). How many TB cases and deaths are there? Trends. Global trends in estimated rates of TB incidence, prevalence and mortality [Internet]. [Publikationsort unbekannt]: WHO; 2014 [updated 2014; zitiert am 05.04.2014].  
URL:[http://www.who.int/gho/tb/epidemic/cases\\_deaths/en/](http://www.who.int/gho/tb/epidemic/cases_deaths/en/)
3. Van der Werf MJ, Ködmön C, Hollo V, Sandgren A, Zucs P. Drug resistance among tuberculosis cases in the European Union and European Economic Area, 2007 to 2012. Euro Surveill. 2014 Mar 13;19(10). pii: 20733
4. Yamada H, Yamaguchi M, Chikamatsu K, Aono A, Mitarai S. Structome Analysis of Virulent Mycobacterium tuberculosis, Which Survives with Only 700 Ribosomes per 0.1 fl of Cytoplasm. PloS One. 2015 Jan 28;10(1):e0117109. doi:10.1371/journal.pone.0117109. eCollection 2015
5. Hof H, Dörries R, Geginat G, Hrsg. Medizinische Mikrobiologie. 4.Ausgabe. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Georg Thieme Verlag KG; 2009 [zitiert am 20.05.2014]. Seiten 357-365
6. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, et al. Innere Medizin. 2.Auflage. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2009 [zitiert am 22.05.2014]. Seiten 380-386
7. Amling M, Andrassy K, Battegay M, Baumgartner H, Borggrefe M, Bornstein S, et al. Innere Medizin. 13.Auflage. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2010 [zitiert am 08.05.2015]. Seiten 451-454
8. Behr J, Avsar K. Symptomatic diseases in pneumology. Internist (Berl). 2013 Oct;54(10):1214-20. doi: 10.1007/s00108-013-3292-x