

ROBERT KOCH INSTITUT



Originally published as:

B. Hauer, S. Castell und R. Loddenkemper
Resistente Tuberkulose Zunehmende Probleme und Lösungsansätze
Drug-resistant tuberculosis Growing problems and solutions
(2011) Pneumologie, 8, pp. 25-31.

DOI: 10.1007/s10405-010-0401-6

This is an author manuscript.

The definitive version is available at: <http://www.springerlink.com>

Resistente Tuberkulose - Zunehmende Probleme und Lösungsansätze

Drug-resistant tuberculosis - Growing problems and solutions

B. Hauer¹, S. Castell² und R. Loddenkemper²

(1) Abteilung für Infektionsepidemiologie, Robert-Koch-Institut, Berlin

(2) Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Stralauer Platz 34, 10243 Berlin

Zusammenfassung

Die Medikamentenresistenz stellt bei der Tuberkulose (TB) ein zunehmendes Problem dar. Eine multiresistente (MDR-)TB wird bereits bei 440.000 Fällen, eine extensiv resistente (XDR-)TB bei 25.000 Fällen der weltweit über 9 Mio. jährlichen Neuerkrankungen angenommen. Um diese dramatische Entwicklung in den Griff zu bekommen, sind international konzentrierte Anstrengungen notwendig, die sowohl die Therapie auf der Basis von Resistenztestungen als auch strikte Infektionsverhütungsmaßnahmen beinhalten müssen. Es mangelt jedoch an Laborkapazitäten, gerade in den am meisten betroffenen Ländern (China, Indien, frühere Sowjetunion), aber auch an ausreichend wirksamen Medikamenten, insbesondere bei der XDR-TB.

Abstract

Drug resistance is an increasing problem in the treatment of tuberculosis (TB). Multidrug-resistant (MDR-)TB is already assumed to be present in 440,000, extensively resistant (XDR-)TB in 25,000 of the nine million new TB cases worldwide per year. To gain control of this dramatic development, internationally concerted efforts are needed regarding both treatment regimens based on drug resistance tests and strict infection prevention measures. However, particularly the most affected countries (China, India, and the former Soviet Union) lack laboratory capacities, but also effective drugs, especially for XDR-TB.

Obwohl seit der Entdeckung des Tuberkuloseerregers durch Robert Koch 1882 große Fortschritte in Diagnostik und Therapie der Tuberkulose (TB) gemacht worden sind, ist diese Krankheit immer noch eine der am weitesten verbreiteten Infektionskrankheiten und global eine der führenden Todesursachen. Besonders alarmierend und eine große Herausforderung ist neben der Zunahme der HIV-TB-Koinfektionen die Verbreitung von medikamentenresistenten Tuberkulosestämmen [34]. Trotz des Rückgangs autochthoner Erkrankungen in Deutschland sind die Auswirkungen der weltweiten Trends spürbar, da fast die Hälfte der TB-Patienten im Ausland geboren ist [50].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) berichtete Anfang 2008 über eine unerwartet deutliche Zunahme medikamentenresistenter Tuberkulosefälle [62]. Bereits bei 5% (etwa 440.000 Fälle; [42]) der jährlich weltweit mehr als 9 Mio. Tuberkuloseerkrankungen wird eine Multiresistenz („multidrug-resistant tuberculosis“, MDR-TB) angenommen, d. h. hier liegen Resistenzen gegen mindestens die beiden derzeit potentesten Antituberkulotika, Isoniazid und Rifampicin, vor (Abb. 1). Fast die Hälfte dieser Patienten lebt in Indien oder China, zu weiteren „hot spots“ zählen die Staaten der ehemaligen Sowjetunion. Der aktuelle WHO-Bericht [66] enthält nun auch Daten zur extensiv resistenten Tuberkulose („extensively drug-resistant tuberculosis“, XDR-TB), die erstmals 2006 beschrieben wurde. Definitionsgemäß besteht dabei eine MDR-Tuberkulose mit zusätzlichen Resistenzen gegenüber mindestens einem der Fluorchinolone und einem der drei injizierbaren Zweitrangantituberkulotika Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin [37, 63].

Genauere Zahlen zur Epidemiologie der XDR-TB existieren nicht, da Resistenztestungen gegenüber Zweitrangmedikamenten nicht routinemäßig durchgeführt werden. Es wird aber geschätzt, dass 5% der MDR-Fälle bereits eine XDR-TB haben, also etwa 25.000 Fälle [66]. In einigen Regionen der Welt werden schon bis zu 20% beobachtet [46]. Über 58 Länder hatten bis Anfang 2010 XDR-TB-Fälle festgestellt (s. Beitrag *Castell et al.*, Abb. 2; [7]). Jedoch ist anzunehmen, dass die XDR-TB auch in weiteren, insbesondere ressourcenschwachen Ländern vorkommt, die nicht die Möglichkeiten einer Resistenztestung gegenüber Zweitrangmedikamenten haben.

Eine extrem, d. h. gegen praktisch alle Antituberkulotika resistente Tuberkulose (XXDR-Tuberkulose) oder gar eine total resistente Tuberkulose (TDR-TB), die gegen alle derzeit erhältlichen Medikamente resistent ist, ist bislang nur in Einzelfällen beobachtet worden [36, 59].

→ *Multiresistenzen sind bei in Deutschland geborenen Patienten selten*

In Deutschland stiegen die Resistenzraten gegenüber den fünf Erstrangmedikamenten von 2001 bis 2005 tendenziell leicht an, sind seither aber leicht rückläufig (s. Beitrag *Castell et al.*, Abb. 5; [7, 50]). Die MDR-Rate liegt seit Jahren um 2%, erstmals 2008 etwas geringer mit 1,5%. Sie ist jedoch bei Patienten, die aus den Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion stammen, mit bislang bis zu 15%, 2008 zuletzt 10%, wesentlich höher (Abb. 2), was die Situation in diesen Ländern recht gut widerspiegelt. Eine Studie des DZK (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose) über die Jahre 1996–2000 zeigte, dass eine Isoniazidresistenz bei in Deutschland geborenen, auch älteren Patienten nur selten vorlag, dagegen bei jüngeren im Ausland geborenen Patienten bei knapp 20%, im Fall einer Vorbehandlung sogar in über 40% der Fälle beobachtet werden konnte [16].

Gründe für die Entwicklung von Resistenzen

Unter Streptomycin als erstem Antituberkulotikum, eingeführt 1944 in den USA, stellten sich anfänglich oft verblüffende Erfolge ein, jedoch kam es bald zu Rückfällen aufgrund der Resistenzentwicklung. Ursache dafür war die durch die Monotherapie begünstigte Selektion streptomycinresistenter Bakterienstämme. Je ausgedehnter (und damit bakterienreicher) die Tuberkulose, desto wahrscheinlicher liegen spontan mutierte medikamentenresistente Erreger vor [17, 41, 57]. Relativ rasch stellte sich heraus, dass eine antituberkulotische Kombinationstherapie mit Streptomycin (SM), Paraaminosalicylsäure (PAS, ebenfalls im Jahr 1944 entdeckt) und Isoniazid (INH, eingeführt im Jahr 1952) die Entwicklung von Resistenzen verhindern konnte [17]. Außerdem hat eine Kombinationstherapie den Vorteil, dass Bakterien mit unterschiedlicher Stoffwechselaktivität an verschiedenen Lokalisationen besser erreicht werden [28].

→ *Bei korrekt angewandeter Kombinationstherapie ist das Rückfallrisiko gering*

Die notwendige Therapiedauer war mit 24 Monaten zunächst sehr lang; 1960 konnte dann durch die Einführung von Ethambutol (EMB) anstelle von PAS die Dauer auf 18 Monate und 1970 durch Hinzufügung von Rifampicin (RMP, 1966 entdeckt) auf 9 Monate reduziert werden. Eine weitere Verkürzung der Behandlungsdauer auf 6 Monate entsprechend der heute noch angewandten Standardtherapie wurde durch die Hinzugabe von Pyrazinamid (PZA, bereits 1952 entdeckt) möglich, vorausgesetzt dass volle Sensibilität gegenüber diesen Medikamenten vorliegt (*Kurzzeitchemotherapie*; [25]). Bei korrekter täglicher Medikamenteneinnahme liegt hierunter die Rezidivrate unter 5% [25].

Resistenzen können sich dann entwickeln, wenn – bewusst oder unbewusst – eine Monotherapie durchgeführt und/oder keine wirksamen Medikamentenspiegel im Blut erreicht werden. So können Resistenzen und damit Therapieversager oder Rückfälle durch fehlerhafte Medikamentenverordnung, Therapieadhärenzprobleme, Resorptionsstörungen oder mangelnde Medikamentenqualität bedingt sein [62, 63].

Risikofaktoren

Erstmals wurde die MDR-TB als ein größeres Problem erkannt, als im Jahr 1992 12% der Tuberkulosepatienten in New York City an einer MDR-Tuberkulose erkrankten [19]. Der weltweiten Ausbreitung der MDR-TB [64] wurde durch nicht vorhandene bzw. unzureichende Tuberkulosekontrollprogramme, fehlende Ressourcen, inadäquate Präventionsmaßnahmen, aber auch durch eine verzögerte Tuberkulosedagnostik Vorschub geleistet [34, 42].

Besondere Risikofaktoren für eine MDR-TB sind antituberkulotische Vorbehandlungen, Herkunft aus MDR-TB-Hochprävalenzregionen oder Kontakt zu MDR-TB-Patienten, Gefängnisaufenthalte in manchen Ländern und möglicherweise die HIV-Infektion [1, 9, 18, 50, 62].

In Haftanstalten, speziell in den Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion, erreichen die MDR-TB-Raten bis zu 30% bei Neuerkrankten [6]. Bei der enorm hohen Gesamtinzidenz in den Gefängnissen und zusammen mit der steigenden Prävalenz von HIV müssen diese Zahlen Anlass zu großer Sorge geben. Aber auch in den Industriestaaten werden bei Häftlingen höhere MDR-Raten beobachtet [1, 4].

In einigen Regionen der Welt ist der sog. Beijing-Genotyp von *Mycobacterium tuberculosis* mit einer hohen Resistenz-, insbesondere MDR-Rate (W-Stamm), assoziiert [22]. Diese Stämme sind möglicherweise virulenter und/oder mutationsfreudiger und/oder breiten sich aufgrund der schlechteren Tuberkulosekontrolle in den jeweiligen Endemiegebieten leichter aus.

Koinfektion mit HIV

Die WHO schätzte für das Jahr 2008, dass 15% der 9,4 Mio. Neuerkrankten an Tuberkulose mit HIV koinfiziert waren, verbunden mit einer hohen Mortalität [65]. In einigen Ländern von Subsahara-Afrika ist die TB-HIV-Koinfektionsrate dramatisch bis 50–80% angestiegen [10, 43, 64]. Es ist aber nicht geklärt, ob die HIV-Infektion für sich ein Risiko für eine medikamentenresistente oder MDR-Tuberkulose darstellt [9, 43, 62]. Höhere Resistenzraten könnten durch die Empfänglichkeit gegenüber den oftmals virulenzgeschwächten resistenten Bakterienstämmen sowie den höheren Anteil frischer Infektionen begründet sein [18, 43]. Auch Malabsorption, Medikamentenunverträglichkeit, Medikamenteninteraktionen oder Non-Compliance, z. B. bei i.v.-Drogenabhängigkeit [10, 14], können Resistenzentwicklungen begünstigen. Stationäre Aufenthalte erhöhen zudem das Risiko nosokomialer Infektionen [9, 14].

Eine katastrophale Entwicklung zeigte sich erstmals in Südafrika im Jahr 2006, als es zu einer Übertragung durch XDR-TB-Patienten in einer Dorfgemeinschaft mit hoher HIV-Prävalenz kam [20]. Die betroffenen Patienten wurden im Krankenhaus aufgenommen, innerhalb weniger Wochen starb eine Vielzahl von Patienten und Krankenhausangestellten. Hauptursachen für die dort anhaltende XDR-TB-Übertragung sind neben der hohen HIV-Prävalenz Verzögerungen in Diagnostik und Therapie bzw. die unzureichende Verfügbarkeit von modernen Diagnostikverfahren, von Zweitangmedikamenten und von Präventionsmaßnahmen.

Auch in Osteuropa, besonders in der Russischen Föderation und der Ukraine, sind die ansteigenden HIV-Infektionsraten besorgniserregend [52, 53]. Zunehmender i.v.-Drogenkonsum in Kombination mit einer hohen MDR-TB-Prävalenz macht die dortigen Gefängnisse zu Hochrisikobereichen für duale Infektionen [53].

Für Deutschland existieren keine zuverlässigen Daten zur Tuberkulose-HIV-Koinfektionsrate, da die HIV-Infektion anonym gemeldet wird. Schätzungen gehen hier von einer Koinfektionsrate unter 5% aus, wie viele hiervon eine MDR haben, ist unbekannt [24, 52].

Diagnostik

Der Verdacht auf eine Medikamentenresistenz besteht, wenn einer oder mehrere der beschriebenen Risikofaktoren vorliegen. Endgültig bestätigt werden kann dies nur mit Hilfe – standardisierter und qualitätskontrollierter – bakteriologischer Sensibilitätstestungen. Da nur auf der Basis von Resistenztestergebnissen eine gezielte Therapie möglich ist, ist immer der bakteriologische Nachweis, auch bei bakterienarmen pulmonalen sowie extrapulmonalen Formen, anzustreben. Der Goldstandard der Empfindlichkeitsprüfung (Resistenztestung) sind die kulturellen Verfahren, deren Zeitbedarf von 8–12 Wochen sich mittels Flüssigkulturen und radiometrischer Verfahren auf 2–3 Wochen verkürzen ließ [51].

Schnellere molekularbiologische Methoden zur Detektion verschiedener resistenzvermittelnder Genmutationen stellen hier, besonders für Rifampicin, aber auch Isoniazid, eine enorme Verbesserung dar [44, 49]. Beispiele hierfür sind der GenoType MTBDRplus-Assay [49] und der Xpert-MTB/RIF [3]; auch die mikroskopische Beobachtung des Tuberkulosebakterienwachstums („microscopic observation of drug-susceptibility“, MODS) ist viel versprechend [45]. Die hoch anspruchsvolle Resistenztestung für Zweitrangmedikamente bedarf der Expertise ausgewiesener Laboratorien [42, 63]. Für einige Substanzen gibt es schon Schnellteste wie den GenoType-MTBDRsl [49]. Zudem lassen die In-vitro-Ergebnisse oft nicht auf die tatsächliche Wirksamkeit schließen. Ohne Zweifel wäre ein am Direktpräparat durchzuführender Tuberkuloseschnelltest zur gleichzeitigen Detektion und umfassenden Resistenztestung ein Meilenstein in der Tuberkulosebekämpfung [34, 45].

Global besteht ein dringender Bedarf an vergrößerter Laborkapazität als Basis für eine erfolgreiche Behandlung der resistenten Tuberkulose [55, 66]. Die Empfindlichkeitsprüfung wird mit dem Ziel einer individuellen Behandlung des Patienten entsprechend den Testergebnissen durchgeführt. So ist es wünschenswert, dass Zweitrangmedikamente nur auf der Basis von verlässlichen Empfindlichkeitsprüfungen gegeben werden [40], aber gerade in den am meisten betroffenen Ländern ist dies derzeit nur äußerst eingeschränkt möglich [66].

Therapie

Die Tuberkulose muss immer mit einer Kombination von Antituberkulotika behandelt werden [17]. Die derzeit empfohlene Standardchemotherapie bei nichtresistenten Lungentuberkulosen setzt sich aus der initialen 2-monatigen Gabe von vier Erstrangmedikamenten (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin), gefolgt von einer 4-monatigen Stabilisierungsphase mit Isoniazid und Rifampicin zusammen (Tab. 1, [11]). Können eines oder mehrere dieser Erstrangmedikamente wegen Kontraindikationen oder wegen Unverträglichkeiten nicht gegeben werden, verlängern sich die Behandlungszeiten (Tab. 2, [66]).

Besonders bei Verdacht auf eine Medikamentenresistenz ist eine rasche Sensibilitätstestung anzustreben, um die Entwicklung weiterer Resistenzen durch ungezielte Therapie zu verhindern.

→ Eine wichtige Regel ist, niemals ein einziges Medikament einem – unwirksamen – Regime hinzuzufügen.

Hierbei besteht faktisch die Gefahr einer Monotherapie und damit einer weiteren Resistenzentwicklung [11, 28, 63].

Zur Therapie der komplex resistenten Tuberkulose fehlen bislang randomisierte Studien bzw. evidenzbasierte Daten [40, 42]. Die Tab. 3 zeigt die neue Einteilung der Erst- und Zweitrangantituberkulotika in fünf Gruppen; zu den wichtigsten Zweitrangmedikamenten zählen die Fluorchinolone (FQ). Die WHO empfiehlt, antituberkulotisch vorbehandelten Patienten wenigstens drei bislang nicht eingesetzte Medikamente zu verordnen [63]. Bei Verdacht auf Multiresistenz sollten mindestens vier potenziell noch wirksame Medikamente verabreicht werden, idealerweise auf dem Boden nachgewiesener Empfindlichkeit in der Resistenztestung.

Die Auswahl der Medikamentenkombination sollte auf Basis der erwarteten Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Kosten erfolgen [6, 42, 56]. Aus der ersten Gruppe der oralen

Erststrangmedikamente kommen hochdosiertes Isoniazid, Ethambutol und Pyrazinamid als ergänzende Therapeutika bei MDR- und XDR-TB in Betracht.

Die bis zu zwei Jahre dauernde und oft schlecht verträgliche, nebenwirkungsreiche Behandlung erfordert ein hohes Maß an Patientenmitarbeit [42], die Therapieabbruchrate ist entsprechend hoch (bis zu 30%; [13]). Daher ist eine intensive Patientenaufklärung notwendig, und, wenn möglich, eine überwachte Medikamenteneinnahme. Bei Ansteckungsfähigkeit sind adäquate Infektionsverhütungsmaßnahmen erforderlich, bei uneinsichtigen Patienten muss im Einzelfall über eine Zwangsisolierung entschieden werden [2]. Grundsätzlich gehört die schwierige Behandlung komplex resistenter Tuberkulosen in die Hand von darin erfahrenen Zentren.

Die Therapieerfolgsraten sind bei MDR-TB und erst recht bei XDR-TB deutlich geringer als bei weniger oder nichtresistenter Tuberkulose [8, 29, 30, 39, 57, 63]. Bei HIV-koinfizierten Patienten ist die Prognose noch wesentlich schlechter, hier wird eine Einjahresmortalität von 71% für MDR- und 83% für XDR-TB-Patienten berichtet [21]. Die vom Robert-Koch-Institut angegebene Heilungsrate bei MDR-Tuberkulose von aktuell 59% [50] deckt sich in etwa mit anderen Erhebungen aus Deutschland sowie mit internationalen Erfahrungen. Für die XDR-TB existieren bislang noch keine offiziellen deutschen Therapieerfolgsraten. Erhebungen ergaben jedoch, wiederum übereinstimmend mit internationalen Studien [2, 27, 31, 39], schlechtere Heilungserfolge als bei MDR-TB mit erheblich längerer Krankheits- und stationärer Behandlungsdauer, verzögerter bakteriologischer Konversion und höheren Kosten [8, 13, 27, 29, 30, 31, 39, 56, 63].

Ogleich von der WHO nicht routinemäßig empfohlen, wird in Deutschland Linezolid bei komplexen Resistenzen häufig verordnet [13], sollte aber aufgrund seiner potenziellen Toxizität (insbesondere schwere Blutbildveränderungen und periphere Polyneuropathie) und der hohen Kosten nur ganz gezielt zum Einsatz kommen, zumal von einer geringen Wirksamkeit ausgegangen wird [12].

Der relevante Anteil von M/XDR-TB-Patienten mit unbekanntem Therapieergebnis bzw. noch laufender Behandlung kann die definitionsgemäße Erfolgsrate erheblich schmälern [34], zudem kann die Kategorisierung des Therapieerfolgs, z. B. bei längeren Therapieunterbrechungen und Veränderungen des therapeutischen Vorgehens, schwierig sein [32]. Eine gute Überwachung sowohl der Resistenztestergebnisse als auch des Therapieerfolgs ist jedoch zur Qualitätsbeurteilung der Tuberkulosekontrolle außerordentlich wichtig [42, 50].

→ Für operative Eingriffe werden gute Erfolge, aber auch häufig recht hohe Komplikationsraten beschrieben

Zu den wichtigsten die Chemotherapie ergänzenden Maßnahmen gehört die Verbesserung der Ernährungs- und sozialen Situation [40, 63]. Die Indikation zu einem zusätzlichen operativen Eingriff bei MDR- oder XDR-Tuberkulose ist insbesondere gegeben, wenn nicht ausreichend wirksame Medikamente zur Verfügung stehen, sowie bei ausbleibender kultureller Konversion, persistierenden Kavernen, weitgehend lokalisiertem Befall und fehlenden funktionellen Kontraindikationen [30, 40]. Hierbei werden gute Erfolge bei jedoch häufig recht hohen Komplikationsraten beschrieben [26, 30, 40, 56]. Kontrollierte Studien fehlen aber und die Operabilitätskriterien dürften zu einer Selektion prognostisch günstigerer Fälle geführt haben.

Die Behandlungskosten sind bei Vorliegen komplexer Resistenzen um ein Vielfaches höher als bei medikamentensensibler Tuberkulose. Unter Berücksichtigung der oftmals beträchtlichen indirekten Kosten wie langer Arbeitsunfähigkeit betragen die Kosten bei einzelnen MDR-TB-Patienten in den USA über 1 Mio. US-\$ [47]. Die Behandlungskosten für XDR-Tuberkulose sind noch wesentlich höher. Für die gut zwei Jahre dauernde Behandlung eines Patienten in Deutschland ließen sich allein an direkten medizinischen Kosten 170.000 EUR errechnen [2].

Schwierig ist auch die Frage einer Chemoprävention bei Personen, die sich potenziell bei Patienten mit einer MDR- oder sogar XDR-TB infiziert haben. Bei Infektion mit einem multiresistenten TB-Stamm kann ggf. mit einem FQ oder zwei noch wirksamen Medikamenten behandelt werden, aber die Behandlungsdauer ist strittig [33]. Die Indikationsstellung sowie die Festlegung des Therapieregimes sollten in enger Absprache mit Spezialisten erfolgen. Bei frisch mit XDR-TB Infizierten kann derzeit eigentlich nur eine gute Aufklärung der Betroffenen und sorgfältige Beobachtung empfohlen werden

(was auch bei MDR-TB eine Alternative ist), um bei verdächtigem Lungenbefund früh eine TB-Diagnostik und gezielte Therapie einzuleiten.

Strategien zur Bekämpfung der Medikamentenresistenzen

Im Jahr 2006 hat die WHO einen ehrgeizigen globalen Plan zur Bekämpfung der Tuberkulose mit dem Ziel vorgelegt, bis zum Jahr 2015 im Vergleich zu 1990 die TB-Neuerkrankungsrate und die Zahl der Todesfälle um 50% zu senken [64]. Für den Zeitraum von 2006 bis 2015 sieht der Finanzierungsplan Geldmittel in Höhe von 56 Mrd. US-\$ vor [15]. Für die erfolgreiche Behandlung von MDR- und XDR-Fällen wurde allein für das Jahr 2009 zusätzlich zu den notwendigen Gesamtausgaben für die globale TB-Kontrolle von 5,3 Mrd. US-\$ eine weitere Milliarde Dollar veranschlagt. Eine aktuelle Bestandsaufnahme der derzeitigen Probleme und Vorschläge zu ihrer Lösung wurden kürzlich von der WHO veröffentlicht [42, 48].

Eine wichtige Voraussetzung für die Verhinderung medikamentenresistenter Tuberkulose ist die Einhaltung der ausgeführten Therapieprinzipien, möglichst eingebettet in ein leistungsfähiges nationales Kontrollprogramm der Tuberkulose [34, 37, 42, 48]. Dies beinhaltet die *DOTS-Strategie* („directly observed treatment, short-course“) [48], die wegen der zunehmenden Resistenzproblematik durch die sog. *DOTS-Plus-Strategie* und darauf aufbauende Aktionspläne ergänzt wurde [60]. Deren Implementierung wird nicht nur durch mangelnde Geldmittel, sondern oft auch durch das Fehlen der logistischen Voraussetzungen (Laborkapazität, Personal) erschwert [42, 55].

Das von der WHO eingerichtete *Green Light Committee* bietet einkommensschwachen Ländern technische Unterstützung an und handelt reduzierte Preise für qualitätskontrollierte Zweitrangmedikamente aus. Voraussetzung ist ein funktionierendes Tuberkulosekontrollprogramm [5, 23]. Aber selbst dann werden längst nicht alle Tuberkulosepatienten eingeschlossen. Die WHO nimmt an, dass weltweit nur 7% der geschätzten Fälle diagnostiziert und gemeldet werden und nur 1% nach internationalen Standards behandelt wird [66].

Für Regionen mit hoher MDR-TB-Prävalenz wird zunehmend diskutiert, die standardisierten Behandlungsregime für Therapieversager durch individualisierte, auf (Schnell)Resistenztestungen basierende Behandlungsregime zu ersetzen. In Abhängigkeit von der regional vorherrschenden Resistenzsituation kann auch ein standardisiertes Vorgehen bei vorbehandelten TB-Patienten sinnvoll sein. So wurden kürzlich aus Bangladesch Studienergebnisse vorgestellt, wo eine erfolgreiche und kostengünstige standardisierte Behandlung der MDR-TB durchgeführt worden war [58].

→ Für Deutschland muss gefordert werden, dass eine Behandlung der M/XDR-TB nur auf der Basis von Resistenztestergebnissen durchgeführt wird.

Aber selbst in Deutschland, wo ausreichend hochqualitative Laborkapazitäten und alle Zweitrangmedikamente zur Verfügung stehen, sind die Behandlungsergebnisse von M/XDR-TB oftmals unbefriedigend. Daher sind neben besseren Verfahren zur Tuberkulosedagnostik (raschere Resistenztestung), einer Behandlung in erfahrenen Zentren, einer konsequenten Therapie-Überwachung sowie adäquater Infektionskontrolle auch dringend die Entwicklung neuer, hochwirksamer Medikamente gegen die Tuberkulose zu fordern.

Darüber hinaus bedarf die Frage der optimalen Betreuung komplex resistenter TB-Patienten, insbesondere hinsichtlich der Isolierung bei Ansteckungsfähigkeit, und deren Kostenübernahme der Klärung. Denn diese ist eine entscheidende Voraussetzung dafür, dass Übertragungen auf andere Menschen und damit Neuerkrankungen an resistenter TB mit ihren hohen direkten und indirekten Krankheitskosten verhindert und damit langfristig Kosten eingespart werden.

Fazit für die Praxis

- In Deutschland ist die Zahl der Patienten mit einer MDR-TB zwar rückläufig, jedoch ist insbesondere bei Patienten, die aus den Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion stammen, in mindestens 10% mit einer MDR-TB zu rechnen.
- Für eine erfolgreiche Behandlung von MDR / XDR-TB ist eine Empfindlichkeitsprüfung auch gegenüber den Zweitangmedikamenten notwendig.
- Schnelle Empfindlichkeitsprüfungen auf molekularbiologischer Basis sind heute gegen Rifampicin und Isoniazid verfügbar. Sie sollten zumindest bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Resistenz durchgeführt werden.
- Die Behandlung der MDR- und erst recht der XDR-TB ist lang und oft nebenwirkungsreich und erfordert ein hohes Maß an Patientenmitarbeit und eine konsequente Umsetzung von Infektionsverhütungsmaßnahmen.
- Grundsätzlich gehört die schwierige Therapie komplex resistenter Tuberkulosen in die Hand von darin erfahrenen Zentren.
- Selbst in Deutschland, wo gute Bedingungen (Labordiagnostik, Medikamentenverfügbarkeit) vorliegen, sind die Therapieerfolgsraten oftmals unbefriedigend und bedürfen dringend der Verbesserung.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aerts A, Hauer B, Wanlin M et al (2006) Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:1213–1223
2. Blaas SH, Mütterlein R, Weig J et al (2008) Extensively drug resistant tuberculosis in a high income country: a report of four unrelated cases. *BMC Infect Dis* 8:60
3. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D (2010) Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 363:1005–1015
4. Bone A, Aerts A, Grzemska M et al (2001) TB control in prisons. A manual for programme managers. WHO/CDS/TB/2000.281
5. Caminero JA (2008) Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 12:869–877
6. Caminero JA, Sotgin G, Zumla A et al (2010) Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 10:621–629
7. Castell S, Hauer B, Brodhun B, Haas W (2010) Epidemiologie der Tuberkulose. Aktuelle Situation in Deutschland und weltweit. *Pneumologie* [Epub ahead of print]
8. Chiang C-Y, Yew WW (2009) Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 13:304–311
9. Cohen T, Colijn C, Wright A et al (2008) Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1302–1306
10. Davies PDO (2003) The world wide increase in tuberculosis: how demographic change, HIV infection and increasing numbers in poverty are increasing tuberculosis. *Ann Med* 35:235–243
11. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (2001) Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 33:494–511
12. Dietze R, Hadad JD, McGee B et al (2008) Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 178:1180–1185
13. Eker B, Orzmann J, Migliori GB et al (2008) Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 14:1700–1706
14. Faustini A, Hall AJ, Perruci CA (2006) Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 61:158–163
15. Floyd K, Pantoja A (2008) Financial resources required for tuberculosis control to achieve global targets set for 2015. *Bull World Health Organ* 86:568–576
16. Forßbohm M, Loddenkemper R, Rieder HL (2003) Isoniazid resistance among tuberculosis patients by birth cohort in Germany. *Int J Tuberc Lung Dis* 7:973–979
17. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA (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* 3:231–279
18. French CE, Glynn JR, Kruijshaar ME et al (2008) The association between HIV and antituberculosis drug resistance. *Eur Respir J* 32:718–725
19. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A et al (1993) The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 328:521–526
20. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW (2006) Extensively drug resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 368:1575–1580
21. Gandhi NR, Shah NS, Andrews JR (2010) HIV coinfection in multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis results in high early mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 181:80–86
22. Glynn JR, Kremer K, Borgdorff MW et al (2006) Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. European concerted action on new generation genetic markers and techniques for the epidemiology and control of tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 12:736–743
23. Gupta R, Cegielski JP, Espinal MA et al (2002) Increasing transparency in partnerships for health – introducing the Green Light Committee. *Trop Med Int Health* 7:970–976

24. Hauer B, Kunitz F, Sagebiel D et al (2007) Übersicht zur DZK-Studie „Untersuchungen zur Tuberkulose in Deutschland: Molekulare Epidemiologie, Resistenzsituation und Behandlung“. In: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (Hrsg). 30. Informationsbericht, Berlin, S 74–84
25. Iseman MD (2002) Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J* 20(Suppl 36):87s–94s
26. Kang MW, Kim HK, Choi YS (2010) Surgical treatment for multidrug-resistant and extensive drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 89:1597–1602
27. Keshavjee S, Gelmanova I, Farmer PE et al (2008) Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet* 372:1403–1409
28. Kim DH, Kim HJ, Part S-K et al (2008) Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 178:1075–1082
29. Kliiman K, Altraja A (2009) Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J* 33:1085–1094
30. Kwon YS, Kim YH, Suh GY et al (2008) Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 47:496–502
31. Lange C, Grobusch MP, Wagner D (2008) Extensiv-resistente Tuberkulose (XDR-TB). *Dtsch Med Wochenschr* 133:374–376
32. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V et al (2005) Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 9:640–645
33. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW (2010) Treatment of latent infection with *M. tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J* (Epub ahead of print, doi:10.1183/09031936.00079310)
34. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A (2002) Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 20(Suppl 36):66–77
35. Loddenkemper R, Hauer B (2010) Resistente Tuberkulose. Große Herausforderung durch eine Weltepidemie. *Dtsch Arztebl Int* 107:10–19
36. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E et al (2007) Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 30:623–626
37. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F et al (2007) 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus. Is 'science' enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 29:423–427
38. Mitchison DA (1965) Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint. *Br Med J* 1:1333–1340
39. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ et al (2008) Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 359:563–574
40. Monedero I, Caminero JA (2010) Management of multidrug-resistant tuberculosis: an update. *Ther Adv Respir Dis* 4:117–127
41. Nachega JB, Chaisson RE (2003) Tuberculosis drug resistance: a global threat. *Clin Infect Dis* 36(Suppl 1):S24–S30
42. Nathanson E, Nunn P, Uplekar M et al (2010) MDR tuberculosis – critical steps for prevention and control. *N Engl J Med* 363:1050–1058
43. Nunn P, Reid A, De Cock KM (2007) Tuberculosis and HIV infection: the global setting. *J Infect Dis* 196:5–14
44. Pai M, O'Brien R (2008) New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med* 29:560–568
45. Parnish N, Carrol K (2008) Importance of improved TB diagnostics in addressing the extensively drug-resistant TB crisis. *Future Microbiol* 3:405–413
46. Punga VV, Jakubowiak WM, Danilova ID et al (2009) Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 13:1309–1312
47. Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN (2004) Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:1012–1016
48. Raviglione MC, Uplekar MW (2006) WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 367:952–955
49. Richter E, Rüscher-Gerdes S, Hillemann D (2009) Drug-susceptibility testing in TB: current status and future prospects. *Expert Rev Resp Med* 3:497–510

50. Robert Koch-Institut (2010) Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2008. Robert Koch-Institut, Berlin. <http://www.rki.de>
51. Rüsç-Gerdes S, Hillemann D (2008) Moderne mykobakteriologische Labordiagnostik. *Pneumologie* 62:533–540
52. Scholten JN, Vlas SJ de, Zaleskis R (2008) Under-reporting of HIV infection among cohorts of TB patients in the new WHO European Region, 2003–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 12:85–91
53. Schwalbe N, Harrington P (2002) HIV and tuberculosis in the former Soviet Union. *Lancet* 360:19–20
54. Shah NS, Pratt R, Armstrong L (2008) Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993–2007. *JAMA* 300:2153–2160
55. Small PM, Pai M (2010) Tuberculosis diagnosis – time for a game change. (Editorial) *N Engl J Med* 363:1070–1071
56. Sotgiu G, Ferrara G, Matteelli A et al (2009) Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 33:871–881
57. Varelzdis BP, Grosset J, Kantor IN de et al (1994) Drug-resistant tuberculosis, laboratory issues. WHO recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 75:1–7
58. Van Deun A, Maug AK, Salim MA (2010) Short, highly effective and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 182:684–692
59. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P et al (2009) Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli. *Chest* 136:420–425
60. World Health Organization (2000) Guidelines for establishing DOTS-Plus projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). World Health Organization, WHO/CDS/TB/2000.278. Geneva, Switzerland
61. WHO Regional Office for Europe (2007) Status paper on prisons and tuberculosis. WHO, Copenhagen, Dänemark. EUR/07/5063912
62. World Health Organization (2008) Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 4. WHO/HTM/TB/2008:394
63. World Health Organization (2010) Multidrug- and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB). 2010 Global report on surveillance and response. WHO, Geneva, Switzerland. WHO/HTM/TB/2010.3
64. World Health Organization (2008) The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. World Health Organization, Geneva, WHO/HTM/STB/2008
65. World Health Organization (2009) Global tuberculosis control. A short update to the 2009 report. WHO, Geneva, Switzerland, WHO/HTM/TB/2009.426
66. World Health Organization (2008) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008:402
67. World Health Organization (2009) Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO, Geneva, Switzerland, WHO/HTM/TB2009.411

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 Therapieempfehlungen für die Bundesrepublik Deutschland für Erwachsene. Aus [11]

Tuberkuloseerkrankung	Initialphase (Kombination)	Dauer (Monate)	Kontinuitätsphase (Kombination)	Dauer (Monate)	Gesamtdauer (Monate)
Pulmonal, thorakal	H, R, Z, E	2	H, R	4	6
Pulmonal, Minimaltuberkulose ^a	H, R, Z	2	H, R	4	6
Extrathorakal	H, R, Z, (E)	2	H, R	4	6
Meningitis, zerebrale TB	H, R, Z, E	2	H, R	10	12

E Ethambutol, *H* Isoniazid, *R* Rifampicin, *Z* Pyrazinamid.

^aNur wenn die Mikroskopie mehrfach negativ ist, keine Kavernen vorliegen und kein Risikofaktor für eine Resistenz vorliegt (Herkunft aus dem Ausland mit höherer Resistenzprävalenz, antituberkulöse Vorbehandlung).

Tabelle 2 Von der WHO vorgeschlagene Therapieregime für Mono- und Polyresistenzen. Aus [66]

Resistenz(en)	Vorgeschlagenes Regime	Behandlungsdauer (Minimum, Monate)	Kommentare
H (ggf. auch S)	R, Z, E	6–9	Im Fall einer ausgeprägten Erkrankung kann der Einsatz eines FQ das Regime verbessern.
H und Z	R, E, FQ	9–12	Im Fall einer ausgeprägten Erkrankung sollte die Behandlungsdauer verlängert werden.
H und E	R, Z, FQ	9–12	Im Fall einer ausgeprägten Erkrankung sollte die Behandlungsdauer verlängert werden.
R	H, E, FQ, Z (Z für mind. 2 Monate)	12–18	Im Fall einer ausgeprägten Erkrankung kann der Einsatz eines injizierbaren Medikaments das Regime verbessern.
R und E (ggf. auch S)	H, Z, FQ, injizierbares Medikament (für mind. die ersten 2–3 Monate)	18	Im Fall einer ausgeprägten Erkrankung kann der längere Einsatz (6 Monate) eines injizierbaren Medikaments das Regime verbessern
R und Z (ggf. auch S)	H, E, FQ, injizierbares Medikament (für mind. die ersten 2–3 Monate)	18	Im Fall einer ausgeprägten Erkrankung kann der längere Einsatz (6 Monate) eines injizierbaren Medikaments das Regime verbessern
H, E und Z (ggf. auch S)	R, FQ, ein weiteres orales Zweitrangmedikament, injizierbares Medikament (für mind. die ersten 2–3 Monate)	18	Im Fall einer ausgeprägten Erkrankung kann der längere Einsatz (6 Monate) eines injizierbaren Medikaments das Regime verbessern

E Ethambutol, *FQ* Fluorchinolon, *H* Isoniazid, *R* Rifampicin, *S* Streptomycin, *Z* Pyrazinamid.

Tabelle 3 Neue Gruppeneinteilung der Antituberkulotika der WHO. Nach [66]

Gruppe	Beschreibung	Substanz, Medikament	Internationale Abkürzung
1	Orale Erstrangantituberkulotika	Isoniazid Rifampicin Ethambutol Pyrazinamid Rifabutin	H R E Z Rfb
2	Injizierbare Antituberkulotika	Kanamycin Amikacin Capreomycin Streptomycin	Km Amk Cm S
3	Fluorchinolone	Levofloxacin Moxifloxacin Ofloxacin	Lfx Mfx Ofx
4	Orale Zweitstrangantituberkulotika	Ethionamid Protionamid Cycloserin Terizidon Paraaminosalicylsäure	Eto Pto Cs Trd PAS
5	Antituberkulotika mit unklarer Wirksamkeit bzw. unklarer Rolle für die MDR-TB-Behandlung (von der WHO nicht zur routinemäßigen Verwendung empfohlen)	Clofazimin Linezolid Amoxicillin / Clavulansäure Thiocetazon Clarithromycin Imipenem	Cfz Lzd Amx / Clv Thz Clr Ipm

Abbildung 1 Anteil der multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) weltweit, neue und vorbehandelte Fälle 2007 (nach WHO, Stop TB Department 2008, mit freundl. Genehmigung der WHO)

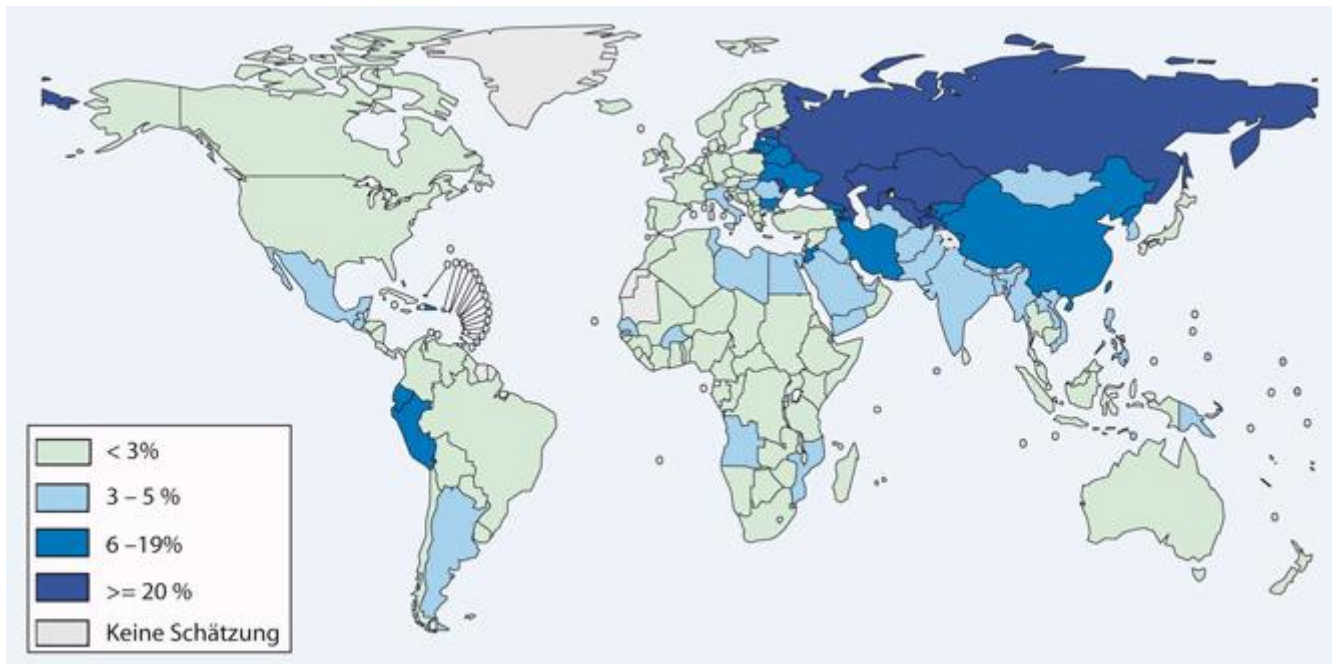


Abbildung 2 Prozentualer Anteil resistenter Tuberkulose nach Geburtsland. Deutschland (n=1555), Neue Unabhängige Staaten (NUS, n=270), andere Länder (n=1069). Aus [50]

