

Resistenz gegenüber Tuberkulose-Standardmedikamenten: Resistenzmuster und assoziierte Risikofaktoren in Deutschland, 2008 – 2017

Hintergrund

Zur Erreichung der Elimination der Tuberkulose (TB) (definiert als < 1 TB-Fall/1 Mio Bevölkerung) stellen Medikamentenresistenzen eines der größten Hindernisse dar.^{1,2} Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass im Jahr 2017 weltweit 558.000 Tuberkulosen durch Bakterienstämme verursacht wurden, die gegenüber Rifampicin resistent waren (RR), dem wirksamsten Tuberkulosemedikament der ersten Wahl. Von diesen lag bei geschätzt 82 % eine zusätzliche Resistenz gegenüber dem zweiten wichtigen Erstrangmedikament Isoniazid (H) und damit definitionsgemäß eine multiresistente Tuberkulose (MDR-TB) vor.¹

Mit fast 20 % der weltweiten RR/MDR-TB-Fälle (Rifampicin-resistente TB oder MDR-TB) im Jahr 2016 findet sich in der WHO Euroregion die höchste MDR-TB Last.^{3,4} Unter neuen Fällen wurden bei durchschnittlich 19 %, unter vorbehandelten TB-Fällen bei 55 % eine RR/MDR-TB diagnostiziert, was deutlich über dem globalen Durchschnitt liegt.⁵ Studien haben ferner gezeigt, dass MDR-TB-Stämme in die Europäische Union (EU)/in den Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) eingeführt und dort auch übertragen werden. Bei fast zwei Dritteln der MDR-TB im EWR konnte im Jahr 2016 die Behandlung nicht erfolgreich abgeschlossen werden.⁵⁻⁹

Die unzureichende Behandlung einer MDR-TB erleichtert die Entwicklung einer extensiv resistenten Tuberkulose (XDR-TB*) und ebnet den Weg für weitere Übertragungen.⁶ Daher stellen resistente und insbesondere MDR-TB eine immense Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar, und ihr Anstieg ist aufgrund der langen, schwierigen und potenziell

toxischen Behandlung besorgniserregend.⁵ Ihre Bekämpfung ist ein besonders wichtiger Eckpfeiler des immer dringlicheren globalen Kampfes gegen Antibiotikaresistenzen.^{5,10}

Deutschland zählt mit 5.486 TB-Fällen im Jahr 2017 und einer Meldeinzidenz von 6,7/100.000 zu den Niedrig-Inzidenzländern¹¹ (für aktuelle Zahlen s. S. 6 und 7 in dieser Ausgabe). Wie für andere Länder auch, ist es für Deutschland wichtig, auf epidemiologische Veränderungen zu achten. Sie bilden die Basis für eine gute und adäquate Behandlungsstrategie, welche sich bei MDR-TB von der standardisierten zu einer individualisierten hin entwickelt hat.¹²⁻¹⁴ In den letzten 10 Jahren zeigten sich nur geringe Schwankungen der MDR-TB Raten mit der bisher höchsten Rate im Jahr 2013, insgesamt aber stabilen Raten von 2–3 %.¹¹

Das Monitoring der Resistenzen konzentriert sich international auf H und R, über andere Resistenzmuster ist dagegen wenig bekannt, insbesondere in Niedriginzidenzländern wie Deutschland.¹⁵⁻¹⁸ Diese Studie wurde durchgeführt, um Informationen für eine gezielte Diagnostik und Behandlung zu liefern und damit (i) die in Deutschland dominierenden Resistenzmuster gegenüber den fünf TB-Standardmedikamenten Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Ethambutol (E) und Streptomycin (S) über einen Zeitraum von zehn Jahren sowie (ii) Risikofaktoren, die mit spezifischen Resistenzmustern verbunden sind, aufzuzeigen.

Methoden

Datengrundlage waren die einzelfallbasierten TB-Surveillance-daten zu den Fällen, die in Deutsch-

* MDR-TB mit zusätzlichen Resistenzen gegenüber einem Fluorchinolon und mindestens gegenüber einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin

land nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) zwischen 2008–2017 von den Gesundheitsämtern über die Landesstellen an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt wurden (Stichtag 1. März 2018).^{19,20} In der Analyse der Resistenzmuster wurden die Daten deskriptiv analysiert und nach Geschlecht, Alter, Geburtsland, TB-Vorerkrankung und Organlokalisierung stratifiziert. Mithilfe multivariabler logistischer Regression wurden die Risikofaktoren bestimmt, welche mit dem Vorliegen einer jeglichen Resistenz, einer MDR-TB und einer kompletten Resistenz gegenüber allen fünf TB-Standardmedikamenten assoziiert sind.

Eingeschlossen wurden alle kulturpositiven Fälle mit vollständigen Angaben zu Resistenzen gegenüber den fünf genannten TB-Medikamenten H, R, Z, E und S. Streptomycin galt bis 2011 noch als Erst-rangmedikament und wurde daher in der Analyse berücksichtigt. International wird die Zuverlässigkeit der Resistenztestung bei Z hinterfragt. Die Ringversuche zur Laborqualität zeigen für Deutschland für Z jedoch gute Ergebnisse. Daher wurde es ebenfalls in die Analyse mit einbezogen, zumal Z in neueren Therapieschemata an Bedeutung gewonnen hat.^{13,21} Informationen zu Zweit-rangmedikamenten konnten nicht analysiert werden, da dazu keine flächendeckenden Informationen vorlagen.

Jegliche Resistenz wurde als Resistenz gegenüber mindestens einem der fünf Standardmedikamente H, R, Z, E und S definiert, jegliche H- und jegliche R-Resistenz als Resistenz gegenüber mindestens H bzw. R und MDR-TB als Resistenz gegenüber mindestens H und R. Fälle < 15 Jahre wurden als Kinder, Fälle zwischen 15 und 59 Jahren als Erwachsene und ab 60 Jahre als ältere Menschen kategorisiert. Eine vorbestehende TB wurde für die Fälle angenommen, für die zu einem früheren Zeitpunkt schon eine Erkrankung gemeldet worden war. Zu den Details der statistischen Analyse verweisen wir auf die Originalpublikation (s. Angabe S. 16).

Ergebnisse

Zwischen 2008 und 2017 wurden in Deutschland 48.044 aktive TB-Fälle gemeldet, die der RKI-Referenzdefinition²² entsprachen. In 41.932 Fällen (87,3 %) lagen Angaben zum Kulturergebnis vor, davon waren 34.141 Fälle kulturpositiv (81,4 %). Die 26.228 Fälle (76,8 % der kulturpositiven Fälle), für welche vollständige Angaben zu Resistenzen gegenüber den fünf genannten TB-Medikamenten vorlagen, bildeten die Studienpopulation.

Das Alter der Fälle der gesamten Studienpopulation betrug im Median 45 Jahre, 63,2 % waren männ-

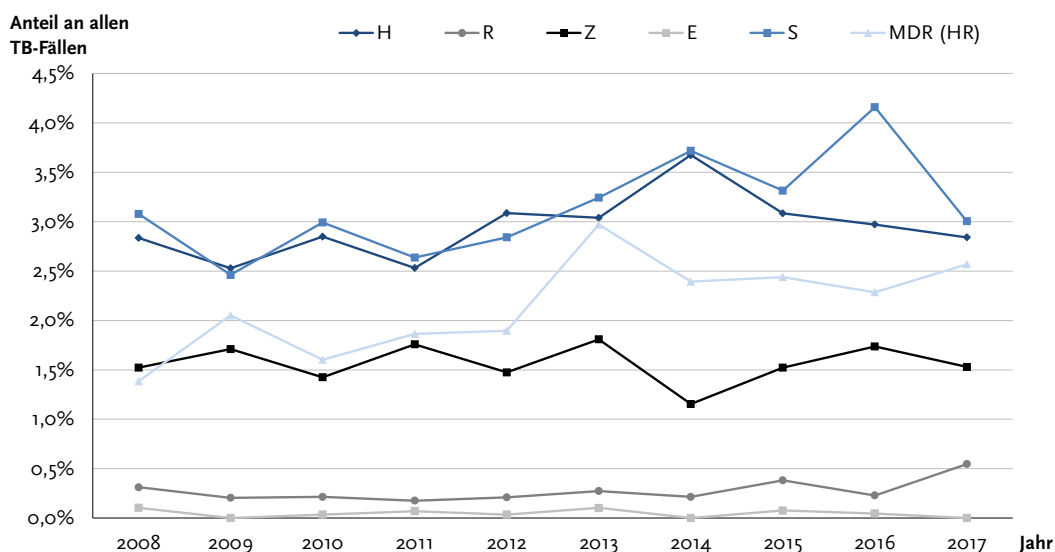


Abb. 1 | Zeitlicher Verlauf von Monoresistenzen und MDR-Resistenz in Deutschland, 2008–2017

H = Isoniazid, R = Rifampicin, Z = Pyrazinamid, E = Ethambutol, S = Streptomycin, MDR = multiresistente TB

H	R	Z	E	S	Anzahl der Fälle	Anteil der Fälle
				x	816	24,6%
x					769	23,1%
x				x	551	16,6%
		x			412	12,4%
x	x	x	x	x	218	6,6%
x	x			x	112	3,4%
	x				70	2,1%
x	x	x		x	67	2,0%
x	x		x	x	65	2,0%
x	x				54	1,6%
x			x	x	36	1,1%
x		x			27	0,8%
x		x		x	24	0,7%
x	x	x			19	0,6%
			x		13	0,4%
x		x	x	x	12	0,4%
x	x	x	x		11	0,3%
x	x		x		10	0,3%
x			x		10	0,3%
	x	x			5	0,2%
	x			x	5	0,2%
			x	x	5	0,2%
	x		x		3	0,1%
		x		x	3	0,1%
	x	x	x	x	2	0,1%
	x		x	x	2	0,1%
		x	x		2	0,1%
x		x	x		1	0,0%
	x	x	x		0	0,0%
	x	x		x	0	0,0%
		x	x	x	0	0,0%

Tab. 1 | Tuberkulose-Resistenzmuster für Isoniazid (H), Rifampicin (R), Pyrazinamid (Z), Ethambutol (E) und Streptomycin (S) in Deutschland, 2008–2017 (n = 3.324). MDR-TB ist blau hervorgehoben

lich, 57,1% waren im Ausland geboren (alle Anteile beziehen sich auf die Fälle mit entsprechenden Angaben). Das Durchschnittsalter bei im Ausland geborenen Fällen betrug 35 Jahre, 62,3% waren männlich (versus 58 Jahre und 64,7% bei in Deutschland Geborenen). Der Anteil an TB-Vorerkrankungen betrug 12,5%.

Unter den 26.228 Fällen befanden sich 3.324 Fälle (12,7%), die gegen mindestens eines der fünf Medikamente resistent waren. Hinsichtlich der Monoresistenzen ließen sich im zeitlichen Verlauf für H, R, Z und E keine signifikanten Änderungen feststellen, lediglich für die Resistenz gegenüber S fand

sich bis 2016 eine Zunahme mit nachfolgendem leichtem Rückgang im Jahr 2017 (s. Abb. 1, S. 9).

Von 31 möglichen Resistenzmustern konnten 28 in den Surveillancedaten identifiziert werden (s. Tab. 1). Die drei Muster RZE, RZS und ZES waren nicht vertreten und eine Resistenz gegen HZE wurde nur in einem Fall übermittelt. Es dominierten vier Resistenzmuster, die etwa $\frac{3}{4}$ aller Fälle mit jeglicher Resistenz ausmachten: S-Monoresistenz mit 816 Fällen (entsprechend 24,5% aller Fälle mit jeglicher Resistenz und 3,1% bezogen auf die gesamte Studienpopulation), H-Monoresistenz mit 769 Fällen (entsprechend 23,1% bzw. 2,9%), HS-Resistenz mit

	Anzahl der Fälle	Jegliche Resistenz		Jegliche H-Resistenz		Jegliche R-Resistenz		MDR-TB	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%
Deutschland	10.969	913	8,3%	435	4,0%	96	0,9%	70	0,6%
Russische Föderation	810	269	33,2%	224	27,7%	120	14,8%	114	14,1%
Somalia	916	165	18,0%	109	11,9%	42	4,6%	35	3,8%
Kasachstan	562	162	28,8%	136	24,2%	46	8,2%	46	8,2%
Türkei	1.269	148	11,7%	91	7,2%	6	0,5%	5	0,4%
Indien	816	109	13,4%	71	8,7%	20	2,5%	19	2,3%
Vietnam	389	104	26,7%	60	15,4%	9	2,3%	7	1,8%
Rumänien	899	103	11,5%	69	7,7%	36	4,0%	26	2,9%
Eritrea	668	98	14,7%	55	8,2%	12	1,8%	10	1,5%
Pakistan	530	94	17,7%	44	8,3%	9	1,7%	8	1,5%
Afghanistan	507	70	13,8%	40	7,9%	7	1,4%	5	1,0%
Gesamt	18.335	2.235	12,2%	1.334	7,3%	403	2,2%	345	1,9%

Tab. 2 | Anzahl und Anteil der Fälle mit jeglicher Resistenz, jeglicher Isoniazid-(H-)Resistenz, jeglicher Rifampicin-(R-)Resistenz, und multiresistenter Tuberkulose (MDR-TB) für die 10 Geburtsländer mit den häufigsten Meldungen von resistenten TB-Fällen, sortiert nach Gesamtanzahl der Fälle mit jeglicher Resistenz (2008–2017)

551 Fällen (entsprechend 16,6 % bzw. 2,1 %) und Z-Monoresistenz mit 412 Fällen (entsprechend 12,4 % bzw. 1,6 %). Hohe Anteile an S- und H-Resistenzen fanden sich sowohl in der deutschen als auch ausländischen Bevölkerung, insbesondere bei Personen aus Osteuropa. Diese beiden Resistenzen waren auch bei Kindern unerwartet hoch (H: 4,3 %; S: 4,6 %). Z-Monoresistenzen fanden sich vor allem bei in Deutschland geborenen über 60 Jahre alte Menschen (36,7 %; 145/395 vs. im Ausland geborene Menschen 60+: 15,5 %; 44/283). Der Geschlechtervergleich ergab lediglich bei der Z-Monoresistenz statistisch signifikante Unterschiede mit einem höheren Anteil bei Frauen (14,8 %, 190/1.280 vs. Männer: 10,9 %, 222/2.033), sowie für die S-Monoresistenz mit einem höheren Anteil bei Männern (26,7 %, 534/2.033 vs. Frauen: 21,8 %, 279/1.280).

Eine jegliche Resistenz gegenüber R lag bei 19,3 % (643/3.324) der Fälle vor, darunter 86,5 % (n = 556) mit MDR-TB. Siebenundachtzig R-resistente Fälle hatten jedoch keine zusätzliche Resistenz gegenüber H (entsprechend 13,5 % aller Fälle mit jeglicher R-Resistenz und 0,3 % der gesamten Studienpopulation).

Von einer MDR-TB waren 2,1 % (556/26.228) der Studienpopulation betroffen. MDR-TB nahm im Studienzeitraum signifikant zu: 2008 betraf sie 1,4 % (40/2.891) und im Jahr 2017 2,6 % (47/1.830) (s. Abb. 1, S. 9). Bei insgesamt 39,2 % der MDR-TB-Fälle

(218/556) bestand eine Resistenz gegenüber allen fünf Standardmedikamenten. Hier war bis auf einen bemerkenswerten Anstieg von 2012 (18,5 %; 10/54 MDR-TB-Fällen) auf 2013 (52,9 %; 46/87 MDR-TB-Fällen) kein Trend zu beobachten. Insgesamt lag darüber hinaus bei 25,7 % (143/556) der MDR-TB eine Resistenz gegen vier, bei 25,4 % (141/556) gegen drei und lediglich bei 9,7 % (54/556) eine Resistenz ausschließlich gegen H und R vor.

Im Ausland geborene Fälle hatten einen deutlich höheren Anteil an jeglicher Resistenz (16,0 %; 2.337/14.600) und MDR-TB (3,3 %; 478/14.600) als in Deutschland geborene Fälle (entsprechend 8,3 %; 913/10.969 und 0,6 %; 70/10.969). Nach Geburtsland betrachtet fanden sich die höchsten Absolutzahlen für resistente TB für die Länder Russische Föderation, Somalia, Kasachstan, Türkei, Indien, Vietnam, Rumänien, Eritrea, Pakistan und Afghanistan. Die Anteile für eine jegliche Resistenz waren dabei am höchsten für die Geburtsländer Russische Föderation (33,2 %), Kasachstan (28,8 %) und Vietnam (26,7 %). Die höchsten Anteile an MDR-TB fanden sich für Fälle mit Geburtsland Russische Föderation (14,1 %), Kasachstan (8,2 %) und Somalia (3,8 %). Um die jüngsten Änderungen in den Migrationsbewegungen zu berücksichtigen wurden die Daten zusätzlich für zwei 5-Jahreszeiträume analysiert (2008–2012 und 2013–2017). Im ersten Zeitabschnitt machten die Geburtsländer Türkei, die Russi-

sche Föderation und Kasachstan die größten Anteile an resistenten TB aus, im zweiten Abschnitt überwogen resistente TB mit Geburtsland Somalia und Eritrea, gefolgt von Rumänien (s. a. Tab. 2, S. 11).

Bei in Deutschland geborenen Fällen lagen im Fall einer resistenten TB hauptsächlich Mono-resistenzen vor, insbesondere gegenüber H (25,0 %; 228/913) und S (25,8 %; 236/913). Sechsun-neunzig in Deutschland geborene Fälle hatten eine jegliche Resistenz gegenüber R (0,9 %), darunter 70 (72,9 %) eine MDR-TB und 20 (20,8 %) eine R-Mono-resistenz. Bei im Ausland Geborenen setzten sich die resistenten TB insbesondere aus MDR-TB (20,5 %; 478/2.337), H-Mono-resistenz (22,3 %; 521/2.337) und S-Mono-resistenz (24,0 %; 561/2.337) zusammen. Eine jegliche R-Resistenz betraf hier 536 Fälle (3,7 %), davon waren 478 (89,2 %) MDR-TB, 48 Fälle (9,0 %) hatten eine R-Mono-resistenz. Unabhängig vom Geburtsland zeigte sich mit steigendem Alter eine Abnahme der MDR-TB Anteile. Hinsichtlich der Resistenz bei MDR-TB gegenüber weiteren Standardmedikamenten machte sowohl bei im Ausland als auch bei in Deutschland geborenen Fällen die Resistenz gegenüber allen fünf Standardmedikamenten den größten Anteil aus (32,9 %; 23/70 in Deutschland geborenen und 40,0 %; 191/478 im Ausland geborenen Fällen).

Eine stattgehabte Vorerkrankung an TB wurde für 12,5 % der Studienpopulation angegeben (2.820/22.555). Diese Fälle waren signifikant häufiger von einer jeglichen Resistenz (18,3 % vs. 11,7 % bei nicht-vorbehandelten Fällen) und MDR-TB (6,6 % vs. 1,4 %) betroffen. Allerdings fanden sich hier bei Stratifizierung nach Geburtsland nur noch für die im Ausland Geborenen signifikante Unterschiede (für jegliche Resistenz 27,1 % vs. 14,6 % bei nicht-vorbehandelten Fällen und entsprechend für MDR-TB 12,6 % vs. 2,1 %).

Sowohl bei vorbehandelten als auch bei neuen Fällen war im Fall einer MDR-TB die Resistenz gegenüber allen fünf Standardmedikamenten das dominante Resistenzmuster (47,8 % bei vorbehandelten und 32,7 % bei nicht-vorbehandelten Fällen). Bei nicht-vorbehandelten Fällen fanden sich statistisch signifikant höhere Anteile an S-Mono-resistenzen

(26,7 % vs. 15,7 %) und an Z-Mono-resistenzen (13,0 % vs. 8,3 %).

Bezüglich der Organlokalisation lag in der Studienpopulation bei 81,1 % (21.254/26.195) eine pulmonale, bei 18,9 % (4.941/26.195) eine extrapulmonale Form der TB vor. Für die jegliche Resistenz fanden sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede. Mono-resistenzen gegenüber Z traten häufiger bei extrapulmonaler TB auf (22,1 %, 148/671 vs. 9,9 %, 263/2.646 bei pulmonaler TB). Dagegen litten Fälle mit pulmonaler TB häufiger an einer MDR-TB (2,3 %, 493/21.254 vs. 1,3 %, 62/4.941 bei extrapulmonaler TB). Sowohl bei extrapulmonaler (35,5 %) als auch bei pulmonaler TB (39,8 %) war die Resistenz gegenüber sämtlichen fünf Standardmedikamenten das dominante Resistenzmuster unter den MDR-TB-Fällen.

Die finale multivariate logistische Regression ergab, dass eine TB-Vorerkrankung und die Geburt im Ausland das Risiko für das Vorliegen einer jeglichen Resistenz, einer MDR-TB und einer vollständigen Resistenz gegenüber H, R, Z, E und S signifikant erhöhen. Bei Kindern war im Vergleich zu Erwachsenen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer jeglichen Resistenz (OR = 1,59; 95 % KI: 1,27–1,97), MDR-TB (OR 1,74; 95 % KI: 1,03–2,77) sowie kompletten Resistenz (OR 2,08; 95 % KI: 1,24–4,42) höher. Dagegen war für Personen über 60 Jahren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen dieser drei Resistenzmuster im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen geringer. Für im Ausland Geborene ergaben sich deutlich höhere Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer jeglichen Resistenz (OR = 2,04; 95 % KI: 1,87–2,22), einer MDR-TB (OR = 4,47; 95 % KI: 3,70–6,10) und einer kompletten Resistenz gegenüber allen fünf Standardmedikamenten (OR = 3,86; 95 % KI: 2,51–6,22). Die Wahrscheinlichkeit einer resistenten TB war bei vorbehandelten Fällen höher und am höchsten für eine komplette Resistenz (OR = 9,01; 95 % KI: 6,66–12,19).

Zusammenfassung und Diskussion

Unsere Studie zählt zu einer der wenigen weltweit, welche für Tuberkulose (TB) nationale Daten zu dominanten Resistenzmustern über einen langen

Zeitraum analysiert hat. Der Anteil an jeglicher Resistenz lag in unserer Studienpopulation mit 26.228 Fällen für den Zeitraum 2008–2017 bei 12,7%. Dabei machten vier Resistenzmuster $\frac{3}{4}$ aller Resistenzen aus (Monoresistenzen gegenüber Streptomycin, Isoniazid, Pyrazinamid und die kombinierte Isoniazid/Streptomycin-Resistenz).

Die hohen Anteile an Streptomycin-Resistenzen waren unabhängig vom Geburtsland und Alter und sind wahrscheinlich historisch begründet durch den frühen Einsatz dieses Antituberkulose-Medikaments.¹³ Diese Ergebnisse zeigen, dass die Entscheidung, Streptomycin seit 2012 nicht mehr als Erstrangmedikament zu führen und zu empfehlen, für Deutschland keine wesentliche therapeutische Relevanz hat. Es stellt sich die Frage, ob eine systematische Erfassung der Streptomycin-Resistenz in der TB-Surveillance noch erforderlich ist.

Unsere Untersuchung ergab ebenfalls hohe Anteile an Resistenzen gegenüber Isoniazid, insbesondere bei Herkunft aus einem osteuropäischen Land. Diese Ergebnisse untermauern den Einsatz von Rifampicin-basierten Kurzzeitregimen in der präventiven Behandlung der latenten tuberkulösen Infektion mit 3–4 Monate Isoniazid/Rifampicin oder 4 Monate Rifampicin anstelle einer 9-monatigen Monotherapie mit Isoniazid.¹³

Die verhältnismäßig hohen Anteile an Streptomycin- und Isoniazid-Resistenzen bei Kindern könnten durch einen Selektionsbias bedingt sein, denn eventuell wird gerade bei Kindern mit Verdacht auf resistente TB oder unbekannter Infektionsquelle besonders intensiv eine bakteriologische Bestätigung angestrebt, welche aufgrund der meist paucibacillären Ausprägung der Kinder-TB oft schwieriger zu bewerkstelligen ist.

Die hohen Anteile an Pyrazinamid-Monoresistenzen bei älteren, insbesondere bei in Deutschland Geborenen stehen möglicherweise im Zusammenhang mit früheren, im Rahmen von landwirtschaftlicher Tätigkeit erworbenen *Mycobacterium-bovis*-Infektionen, bei denen eine natürliche Resistenz gegenüber Pyrazinamid vorliegt.^{23,24} Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer Spezies-Differenzierung, um eine optimale Behandlung zu gewährleisten.

Der Anteil an MDR-TB ist im Untersuchungszeitraum mit 2,1% im Vergleich zur MDR-TB-Rate für Europa (2017: 3,7%) gering. Der – abweichend vom europaweiten Trend²⁵ – geringe Anstieg im untersuchten Zehnjahreszeitraum in Deutschland ist vermutlich auf die Einflüsse der Migration aus MDR-TB-Hochprävalenzregionen zurückzuführen, könnte aber auch mit einer verbesserten Meldung zusammenhängen.

Besonders hervorzuheben ist mit fast 40% der hohe Anteil an MDR-TB, welche gegenüber allen fünf Standardmedikamenten resistent waren, nur knapp 10% hatten eine „einfache“ Resistenz ausschließlich gegenüber Isoniazid und Rifampicin. Diese Beobachtung stützt die Therapieempfehlungen der WHO, eine MDR-TB-Behandlung mit mindestens vier Zweitrangmedikamenten zu beginnen und sich, solange keine detaillierten Resistenztestergebnisse vorliegen, nicht auf die Wirksamkeit verabreichter Erstrangmedikamente zu verlassen.¹⁴

Übereinstimmend mit internationalen Studien bestätigt unsere Untersuchung das deutlich erhöhte Risiko einer medikamentenresistenten TB im Fall einer Vorbehandlung.^{26–37} Nichtsdestotrotz wurden aber auch MDR-TB-Fälle und auch solche mit vollständiger Resistenz gegenüber den fünf Standardmedikamenten bei neuen Fällen und auch bei Kindern beobachtet. Dies zeigt, dass MDR-TB übertragen und nicht mehr nur unter Behandlung erworben wird.

Unsere Untersuchung zeigte ebenfalls, dass Personen mit ausländischem Geburtsland ein höheres Risiko haben, an einer resistenten TB zu erkranken, dies gilt vor allem für die Herkunft aus Ländern der ehemaligen Sowjetunion (vor allem die Russische Föderation und Kasachstan). Aufgrund der geänderten Migrationsströme spielen aber mittlerweile in Deutschland hinsichtlich der medikamentenresistenten TB auch die afrikanischen Geburtsländer wie Somalia und Eritrea eine bedeutende Rolle. In geringem Ausmaß sind aber auch einheimische Patienten von komplex-resistenten Tuberkulosen betroffen. Daher ist der Einsatz von Schnellresistenzverfahren, nicht nur, aber vor allem bei Verdacht auf das Vorliegen einer Resistenz von großer Bedeutung.

Die WHO verwendet die Rifampicin-Resistenz, auch vor dem Hintergrund der zunehmend verbreiteten Rifampicin-Resistenz-basierten Schnelltestverfahren, als Surrogat für die MDR-TB.³⁸ Die Rifampicin-Monoresistenz ist weltweit ein seltenes Ereignis,¹³ in Deutschland aber offensichtlich doch in einem relevanten Ausmaß prävalent: 13,5 % der Rifampicin-resistenten Fälle in unserer Studie hatten keine Isoniazid-Resistenz und unter diesen waren 80 % Rifampicin-monoresistent.

Die Erkenntnisse zu hohen Anteilen an Isoniazid-Resistenzen und die Beobachtung, dass bei MDR-TB nur selten eine „einfache“ Resistenz gegenüber ausschließlich Isoniazid und Rifampicin vorliegt, gibt Anlass zu Sorge, ob ein alleiniger Einsatz der derzeit verfügbaren Schnellresistenztests in Deutschland eine korrekte Diagnose erlauben würde. Denn läge der diagnostische Fokus auf Rifampicin oder Isoniazid/Rifampicin-Resistenz, würden andere relevante und wichtige Resistenzmuster übersehen, sofern keine weiterführende Testung durchgeführt wird.³⁹ Die Gesamtgenomsequenzierung könnte hier zukünftig ein Lösungsansatz für ressourcenstarke Länder sein.³⁹

Unsere Studie weist Limitationen dahingehend auf, dass sie auf Surveillance-Daten basiert. Laborresultate oder detaillierte Resistenztestergebnisse lagen uns nicht vor. Nicht für alle gemeldeten Tuberkulosen lagen zudem Informationen zu allen Variablen vor, so wurden insgesamt für 76,8 % der im Studienzeitraum gemeldeten Fälle Resistenztestergebnisse für Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol und Streptomycin übermittelt. Das liegt über dem europäischen Wert, jedoch noch unter der vom

Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) für die TB-Elimination geforderten 80 %.^{25,40}

Fazit

Die Anteile an medikamentenresistenter Tuberkulose (TB) sind in Deutschland zwar gering, es zeigt sich jedoch, insbesondere für die MDR-TB, ein weit aus komplexeres Bild als erwartet. Resistenzmuster variieren in den unterschiedlichen Patientengruppen teilweise erheblich, was die Bedeutung der demografischen Faktoren und einer schnellen und qualitativ hochwertigen bakteriologischen Diagnostik verdeutlicht. Bei fast 40 % der MDR-TB zeigt sich eine Resistenz gegenüber allen fünf Standardmedikamenten, bei nur knapp 10 % besteht lediglich eine Resistenz gegen ausschließlich Isoniazid und Rifampicin. Medikamentenresistenz und MDR-TB finden sich vor allem bei in Ausland geborenen Patienten, aber durchaus in relevantem Ausmaß auch bei in Deutschland geborenen Erwachsenen und auch bei Kindern.

Literatur

- 1 World Health Organization: Global tuberculosis report 2018. Geneva: [World Health Organization, 2018](#)
- 2 Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, et al.: Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015; 45 (4): 928–952
- 3 Abubakar I, Dara M, Manissero D, Zumla A: Tackling the spread of drug-resistant tuberculosis in Europe. *The Lancet* 2011;6736(11):61428–31
- 4 World Health Organization: Basic facts on tuberculosis (TB) in the WHO European Region 2018 [2.10.2018]. Available from: www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/data-and-statistics

- 5 European Center for Disease Prevention and Control WROfE: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. Stockholm: [European Center for Disease Prevention and Control 2014](#).
- 6 van der Werf M, Sprenger M: Drug-resistance – a challenge for tuberculosis control in the European Union and European Economic Area. [Eurosurveillance 2014; 19 \(11\)](#).
- 7 de Beer J, Ködmön C, van der Werf MJ et al.: The ECDC MDR-TB molecular surveillance project participants, Molecular surveillance of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis transmission in the European Union from 2003 to 2011. [Eurosurveillance 2014; 19 \(11\)](#).
- 8 Ruesen C, van Gageldonk-Lafeber AB, de Vries G et al.: Extent and origin of resistance to antituberculosis drugs in the Netherlands, 1993 to 2011. [Eurosurveillance 2014; 19 \(11\)](#).
- 9 Somoskovi A, Helbling P, Deggim V et al.: Transmission of multidrug-resistant tuberculosis in a low-incidence setting, Switzerland, 2006 to 2012. [Eurosurveillance 2012; 19 \(11\)](#).
- 10 Ködmön C, Hollo V, Hultric E et al.: Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis: a persistent problem in the European Union European Union and European Economic Area. [Eurosurveillance 2010; 15 \(11\)](#).
- 11 Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016. Berlin: [Robert Koch-Institut 2017](#).
- 12 Caminero J. ed.: Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease 2013
- 13 Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F et al.: S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter. [Pneumologie 2017; 71: 325–397](#)
- 14 World Health Organization: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization 2016
- 15 van der Werf M, Ködmön C, Hollo V et al.: Drug resistance among tuberculosis cases in the European Union and European Economic Area, 2007 to 2012. [Eurosurveillance 2014; 19 \(10\)](#)
- 16 Paramasivan C, Rehman F, Wares D et al.: First- and second-line drug resistance patterns among previously treated tuberculosis patients in India. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2010; 14: 243–246
- 17 He X-c, Zhang X-x, Zhao J-n et al.: Epidemiological Trends of Drug-Resistant Tuberculosis in China From 2007 to 2014: A Retrospective Study. [Medicine \(Baltimore\) 2016; 95 \(15\): e3336-e](#)
- 18 Mesfin EA, Beyene D, Tesfaye A et al.: Drug-resistance patterns of Mycobacterium tuberculosis strains and associated risk factors among multi drug-resistant tuberculosis suspected patients from Ethiopia. [PLoS One 2018; 13 \(6\): e0197737-e](#)
- 19 Faensen D, Claus H, Benzler J, Ammon A et al.: SurvNet@RKI – a multistate electronic reporting system for communicable diseases. [Eurosurveillance 2006; 11 \(4–6\)](#)
- 20 Deutscher Bundestag: Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten. Bonn: [Bundesgesetzblatt 2017](#)
- 21 Pierre-Audigier C, Surcouf C, Cadet-Daniel V et al.: Fluoroquinolone and pyrazinamide resistance in multidrug-resistant tuberculosis. [International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2012; 16 \(2\): 221–223](#)
- 22 Robert Koch-Institut: Leitfaden zur Übermittlung von Fallberichten zur Tuberkulose. Berlin: [Robert Koch-Institut 2004](#)
- 23 Dürr S, Müller B, Alonso S et al.: Differences in primary sites of infection between zoonotic and human tuberculosis: results from a worldwide systematic review. [PLoS Negl Trop Dis 2013; 7 \(8\): e2399-e](#)
- 24 Gallivan M, Shah N, Flood J: Epidemiology of human Mycobacterium bovis disease, California, USA, 2003–2011. [Emerg Infect Dis. 2015; 21 \(3\): 435–434](#)
- 25 European Center for Disease Prevention and Control: Annual Epidemiological Report for 2016. Stockholm: ECDC 2018
- 26 Clark C, Li J, Driver, R, Munsiff SS: Risk factors for drug-resistant tuberculosis among non-US-born persons in New York City. [International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2005; 9 \(9\): 964–969](#)

- 27 Demile B, Amare Z, Shewaye H, et al.: Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in a tertiary armed force referral and teaching hospital, Ethiopia. *BMC Infectious Diseases* 2018; 18 (249)
- 28 Desissa F, Workneh T, Beyene T: Risk factors for the occurrence of multi-drug resistant tuberculosis among patients undergoing multidrug-resistant tuberculosis treatment in East Shoa, Ethiopia. *BMC Public Health* 2018; 18 (422)
- 29 Falzon D, Infuso A, Ait-Belghiti F: In the European Union, TB patients from former Soviet countries have a high risk of multidrug resistance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2006; 10 (9): 954–8
- 30 Faustini A, Hall A J, Perucci A: Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158–163
- 31 Gomes M, Correia A, Mendonça D et al.: Risk Factors for Drug-Resistant Tuberculosis. *Journal of Tuberculosis Research* 2014; 2: 111–118
- 32 Hargreaves S, Lönnroth K, Nellums LB et al.: Multi-drug-resistant tuberculosis and migration to Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 2017; 23: 141–146
- 33 Liu Q, Zhu L, Shao Y, et al.: Rates and risk factors for drug resistance tuberculosis in Northeastern China. *BMC Public Health* 2013; 13 (1171)
- 34 Lombardi G, Dal Monte P, Denicolò A et al.: Trend of microbiologically-confirmed tuberculosis in a low-incidence setting with high immigration rates. *BMC Public Health* 2014; 14(340)
- 35 Papaventsis D, Nikolaou S, Karabela S et al.: Tuberculosis in Greece: bacteriologically confirmed cases and antituberculosis drug resistance. *Eurosurveillance* 2010; 15 (28)
- 36 Shao Y, Yang D, Xu W et al.: Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance in a chinese population: current situation and challenges ahead. *BMC Public Health* 2011; 11 (110)
- 37 Workicho A, Kassahun W, Alemseged F: Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study. *Infection and Drug Resistance* 2017 (10): 91–96
- 38 World Health Organisation: Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. Geneva: [World Health Organization](#) 2013
- 39 Eddabra R, Ait Benhassou H: Rapid molecular assays for detection of tuberculosis. *Pneumonia (Nathan)* 2018; 10: 4
- 40 European Center for Disease Prevention and Control: Progressing towards TB elimination. Stockholm: [European Center for Disease Prevention and Control](#) 2010

Autorinnen und Autoren

Saskia Glasauer | Doris Altmann | Dr. Barbara Hauer | Dr. Bonita Brodhun | Prof. Dr. Walter Haas | Nita Perumal

Robert Koch-Institut | Abteilung 3 Infektionsepidemiologie | FG 36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Korrespondenz: HauerB@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Glasauer S, Altmann D, Hauer B, Brodhun B, Haas W, Perumal N: Resistenz gegenüber Tuberkulose-Standardmedikamenten: Resistenzmuster und assoziierte Risikofaktoren in Deutschland, 2008–2017.

Epid Bull 2020;11:8–16 | DOI 10.25646/6532

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Deutsche Kurzfassung der englischen Originalpublikation:

Glasauer S, Altmann D, Hauer B, Brodhun B, Haas W, Perumal N: First-line tuberculosis drug resistance patterns and associated risk factors in Germany, 2008–2017. 2019. *PLoS ONE* 14(6): e0217597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217597>