

Resistente Tuberkulose

Große Herausforderung durch eine Weltepidemie

Robert Loddenkemper, Barbara Hauer



Teilnahme nur im
Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die Zahl der Tuberkuloseerkrankungen ist in Deutschland zwar rückläufig, global steuern wir jedoch auf eine Katastrophe zu, die sich auch auf die Industrienationen auswirken wird. Hauptgrund ist, neben der Tuberkulose-HIV-Koinfektion, die Zunahme resistenter Tuberkulose-Bakterienstämme. Die durch Ausbreitung multiresistenter Tuberkulose (das heißt Resistenz gegen die beiden wichtigsten Antituberkulotika) bereits besorgniserregende Lage wird durch zusätzliche Resistenzen gegen die Zweitrangmedikamente noch kritischer.

Methode: Selektive Literaturrecherche.

Ergebnisse: Weltweit wird von einer halben Million multi-resistenter Tuberkulosefälle ausgegangen, die extensiv resistente Tuberkulose (XDR-TB) mit zusätzlichen Resistenzen gegenüber definierten Zweitrangmedikamenten ist mittlerweile in über 45 Ländern prävalent. Aufgrund fehlender Laborkapazitäten und/oder unzureichender Datenerhebung ist die korrekte Einschätzung der Lage jedoch schwierig. Die Problematik ist in erster Linie Folge von Behandlungsfehlern, deren Ursachen vielfältig, theoretisch aber vermeidbar sind. Neben programmatischen Schwächen erschwert der Mangel an diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in vielen Ländern die Situation.

Diskussion: Nur ein rasches und international konzertiertes Handeln, kombiniert mit verstärkten Forschungsanstrengungen sowie der Unterstützung betroffener Länder wird vor einer Situation bewahren, die selbst mit den Mitteln des 21. Jahrhunderts nicht mehr bewältigt werden kann.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(1–2): 10–9
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0010

Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Berlin:
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Loddenkemper, Dr. med. Hauer, MPH

Anfang 2008 berichtete die Weltgesundheitsorganisation (WHO) über die unerwartet deutliche Zunahme medikamentenresistenter Tuberkulosefälle (1). Bereits bei 5 Prozent der weltweit mehr als 9 Millionen jährlichen Tuberkulose-Neuerkrankungen wird eine multiresistente Tuberkulose (multi-drug-resistant tuberculosis, MDR-TB) angenommen, das heißt hier liegen Resistenzen mindestens gegen die beiden derzeit potentesten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin vor. Der aktuelle WHO-Bericht (1) enthält nun auch Daten zu extensiv resistenter 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 (2, e1).

Entgegen der Annahme der 1970er Jahre, die TB sei so gut wie besiegt, ist sie heute die weltweit tödlichste bakterielle (und heilbare) Infektionskrankheit. Hauptursache ist die Tuberkulose/HIV-Koinfektion, die ihren Schwerpunkt in Subsahara-Afrika hat, aber auch in anderen Weltregionen einschließlich Europa zunimmt (e2).

Trotz der positiven epidemiologischen Entwicklung in Deutschland sind die Auswirkungen der weltweiten Trends spürbar, da fast die Hälfte der Tuberkulose-Patienten im Ausland geboren sind (3, e3).

Der Beitrag basiert auf einer selektiven Literaturrecherche.

Lernziele für den Leser sind:

- Einen Einblick in die Problematik der Resistenzentwicklung bei Tuberkulose zu erhalten
- Grundlagen der Diagnostik und Therapie der medikamentenresistenten Tuberkulose zu verinnerlichen
- Die epidemiologische Entwicklung einschätzen zu können

Epidemiologie

Schätzungen gehen davon aus, dass bereits bei 5 Prozent der weltweit mehr als 9 Millionen jährlichen Tuberkulose-Neuerkrankungen eine Infektion mit einem multiresistenten Tuberkulosestamm vorliegt.

Epidemiologische Entwicklung

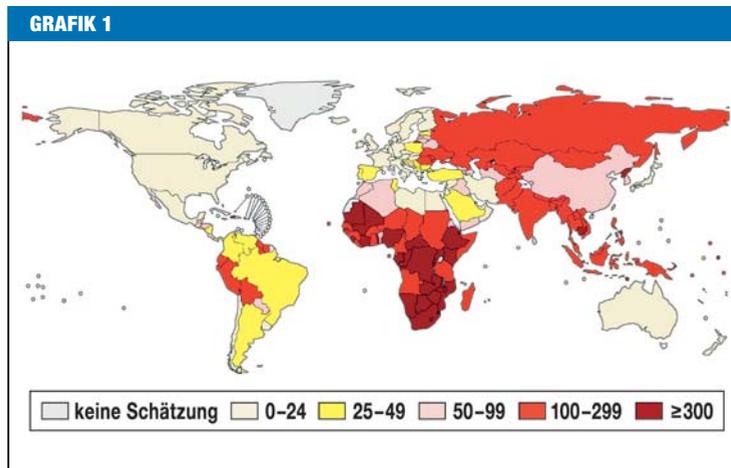
Für das Jahr 2007 hat die WHO die Zahl der weltweiten Tuberkulose-Neuerkrankungen auf 9,27 Millionen und die Tuberkulose-Todesfälle auf 1,78 Millionen geschätzt (4). *Grafik 1* zeigt die regionalen Tuberkulose-Inzidenzen, *Tabelle 1* die 22 „high-burden“-Länder (1, 4).

In der WHO-Europaregion, diese ist eine gemäß WHO definierte geografische Region, bestehend aus 53 Ländern, sind 2006 fast 500 000 Neuerkrankungen registriert worden, bei einem deutlichen Ost-West-Gefälle (zwischen 282/100 000 in Kasachstan und 5,5/100 000 in Schweden) (e4).

Deutschland gehört mit 6,1 Tuberkuloseerkrankungen auf 100 000 Einwohner (2007; n = 5 020) zu den Niedriginzidenzländern, die Mortalität liegt bei 0,2/100 000 (3). 43 Prozent der Patienten sind außerhalb Deutschlands geboren. Die Inzidenz ausländischer Staatsangehöriger betrug im Jahr 2007 das Fünffache deutscher Staatsangehöriger (22,8 versus 4,2/100 000) (3). Die Resistenzraten stiegen von 2001 bis 2005 tendenziell leicht an, waren aber 2006 und auch 2007, möglicherweise als Folge abnehmender Zuwanderungen insbesondere aus den Neuen Unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion, etwas rückläufig (3) (*Grafik 2*). Bei Patienten aus diesen Staaten betrug die MDR-Rate 12,8 %, „jegliche Resistenz“ (gegenüber irgendeinem der fünf Standardmedikamente) 34,6 % (in Deutschland Geborene: 0,6 beziehungsweise 7,5 %) (3). 53 der 66 MDR-Tuberkulosefälle im Jahr 2007 waren im Ausland geboren, 38 davon in den Neuen Unabhängigen Staaten (3). Genaue Daten zur XDR-Tuberkulose liegen mangels routinemäßiger Meldung der Resistenzergebnisse für Zweitrangmedikamente nicht vor, sie dürften jedoch weniger als 5 % der MDR-Fälle ausmachen (5, e5, e6).

Antituberkulotika-Resistenzen werden weltweit beobachtet, wobei es häufig an flächendeckenden validen Daten fehlt (2, 6, e7). Daten aus 116 Ländern beziehungsweise Regionen für das Jahr 2006 (2 509 545 Tuberkulose-Patienten) (1) zeigen eine MDR-Tuberkulose-Rate von 2,9 % für neue (*Grafik 3*) und 15,3 % für vorbehandelte Tuberkulosefälle (das heißt \geq ein Monat Therapie). Die „kombinierte“ Resistenzrate von 5,3 % entspräche fast einer halben Million MDR-Tuberkulose-Patienten weltweit.

Eine Erhebung supranationaler Referenzlaboratorien aus 49 Ländern ergab für 2006 bei 17 000 Bakterienisolaten mit Resistenztestergebnissen für Zweitrangmedikamente eine MDR-Rate von 20 %, 2 % waren exten-



Schätzungen der WHO zu Tuberkulose-Neuerkrankungsraten (alle Formen) pro 100 000 Einwohner der Bevölkerung weltweit für das Jahr 2007, mit freundlicher Genehmigung der WHO (modifiziert nach [4])

siv resistent (e8), wobei hier ein Selektionsbias möglich ist. Der XDR-Anteil variiert stark und ist derzeit in Estland mit 24 Prozent am höchsten (1). Bis Juni 2008 wurde in 45 Ländern XDR-Tuberkulose diagnostiziert (*eGrafik*). Eine extrem, das heißt gegen praktisch alle Antituberkulotika resistente Tuberkulose (XXDR-Tuberkulose), wurde bislang nur in Einzelfällen beobachtet (e9).

Gründe für die Entwicklung der Resistenzen

Mit Streptomycin, im Jahr 1944 als erstes Antituberkulotikum eingeführt, wurden verblüffende Erfolge erzielt. Ursache der jedoch häufigen Rückfälle war die durch die Monotherapie begünstigte Selektion Streptomycin-resistenter Bakterienstämme (e10, e11). Je ausgedehnter (und damit bakterienreicher) die Tuberkulose, desto wahrscheinlicher liegen spontan mutierte medikamentenresistente Erreger vor (e12).

Nach Einführung von Paraaminosalicylsäure im Jahr 1944 und Isoniazid im Jahr 1952 wurde die Notwendigkeit der antituberkulotischen Kombinationstherapie erkannt (e13), da die Rate mehrfachresistenz-vermittelnder Mutationen sehr niedrig ist. Zudem werden so Bakterien mit unterschiedlicher Stoffwechselaktivität an verschiedenen Lokalisationen erreicht. Um auch ruhende Bakterien („dormant persisters“) abzutöten, muss ausreichend lange behandelt werden.

Inzidenz

Deutschland gehört mit 6,1 Tuberkuloseerkrankungen auf 100 000 Einwohnern zu den Niedriginzidenzländern.

Gründe für eine Resistenzentwicklung

Durch Monotherapie wird die Selektion bereits resistenter Bakterienstämme begünstigt.

KASTEN

Kasuistik

Eine 25-jährige aus der Mongolei stammende Frau entwickelte im Februar 2001 eine produktive Hustensymptomatik, ab Mai 2001 mit Hämoptysen. In der Röntgenaufnahme des Thorax zeigte sich ein Infiltrat im linken Oberlappen, bronchoskopisch gewonnenes Material war mikroskopisch positiv auf säurefeste Stäbchen. Daraufhin wurde eine antituberkulotische Dreifachtherapie mit Isoniazid (H), Rifampicin (R) und Pyrazinamid (Z) eingeleitet. Die erst nach Wochen vorliegende Sensibilitätsprüfung ergab eine Resistenz gegenüber allen Erstrangmedikamenten (H, R, Ethambutol [E], Streptomycin [S], Pyrazinamid). Daraufhin erfolgte die Therapieumstellung stationär auf Amikacin, Para-Aminosalicylsäure, Protionamid (PTH), Levofloxacin und Terizidon. Unter dieser Medikamentenkombination kam es zu einer Sputumkonversion nach zwei Monaten und Entlassung. Die Behandlung wurde insgesamt über zwei Jahre mit Moxifloxacin, PTH und Terizidon, ohne Rückfall, fortgeführt. Die vermutliche Infektionsquelle war die 20 Jahre alte Schwester in der Mongolei, die seit Oktober 2000 unter Atemnot, Husten und Fieber litt. Unter Therapie mit HREZ und später zusätzlich S zeigte sich dort ein progredienter Verlauf der ausgedehnten bilateralen Tuberkulose. Eine in Deutschland durchgeführte Fingerprintuntersuchung der schwesterlichen Bakterienstämme ergab ein identisches Banden-, bei gleichfalls identischem Resistenzmuster. Auch hier führte die Therapie mit der erwähnten Medikamentenkombination über zwei Jahre zur vollständigen Heilung.

Es folgten die Entdeckungen von Pyrazinamid und Cycloserin im Jahr 1952, Capreomycin im Jahr 1960, Ethambutol im Jahr 1961 und Rifampicin im Jahr 1966. Mit Rifampicin und Pyrazinamid konnte die Therapiedauer erheblich von 18 bis 24 auf 6 Monate reduziert werden – volle Sensibilität vorausgesetzt („Kurzzeitchemotherapie“). Die Rezidivrate liegt bei korrekter täglicher Medikamenteneinnahme unter 5 Prozent (e13).

Fehlerhafte Medikamentenverordnung, Therapieadhärenzprobleme, Resorptionsstörungen oder mangelnde Medikamentenqualität können Resistenzen begünstigen (1, 2).

Resistenzen wurden erst als ein größeres Problem erkannt, als im Jahr 1992 12 Prozent der Tuberkulose-Patienten in New York City an einer MDR-Tuberkulose erkrankten (e14). Der weltweiten Ausbreitung der MDR-Tuberkulose (1) wurde durch nicht vorhandene beziehungsweise unzureichende Tuberkulose-Kontrollprogramme, fehlende Ressourcen, inadäquate Infektionsverhütungsmaßnahmen, aber auch durch eine verzögerte Tuberkulose-Diagnostik Vorschub geleistet (7).

Besondere Risikofaktoren für eine MDR-Tuberkulose stellen dar:

- antituberkulotische Vorbehandlungen
- Herkunft aus MDR-Tuberkulose-Hochprävalenzregionen oder Kontakt zu MDR-Tuberkulosepatienten
- Gefängnisaufenthalte
- möglicherweise HIV-Infektionen (1, 3, 6, 8, e15, e16).

Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen Inhaftierungseinrichtungen, speziell in den neuen unabhängigen Staaten der ehemaligen Sowjetunion (9). In der WHO-Europaregion liegt die mittlere Fallmelderate für Tuberkulose bei 232/100 000 Häftlingen, am höchsten in Kasachstan (17 808) und Aserbaidschan (3 944) (e15). Trotz vielerorts rückläufiger Tendenz (Russische Föderation: 1999: 4 000; 2005: 1 591/100 000) sind die hohen MDR-Raten (zum Teil über 30 Prozent bei Neuerkrankten) sowie die steigenden HIV-Prävalenzraten besorgniserregend (9). Auch in westlichen Industrienationen werden bei Häftlingen höhere MDR-Raten beobachtet (e15, e17).

Weiterhin ist in manchen Regionen der sogenannte Beijing-Genotyp von *Mycobacterium (M.) tuberculosis* mit einer hohen Resistenz-, insbesondere MDR-Rate („W-Stamm“) assoziiert (e18). Möglicherweise sind diese Stämme virulenter und/oder mutationsfreudiger und/oder breiten sich aufgrund der schlechteren Tuberkulosekontrolle in den jeweiligen Endemiegebieten leichter aus.

Resistente Tuberkulose und HIV-Koinfektion

Im Jahr 2007 waren schätzungsweise 1,37 der 9,27 Millionen neu an Tuberkulose Erkrankten HIV-koinfiziert (14,8 %), wobei 456 000 Menschen an Tuberkulose in Verbindung mit einer HIV-Infektion starben (4). In einigen afrikanischen Staaten südlich der Sahara ist die Tuberkulose/HIV-Koinfektionsrate dramatisch auf 50 bis 80 Prozent angestiegen (4, 10, e19). Latent mit *M. tuberculosis* infizierte HIV-positive Menschen haben ein wesentlich höheres Tuberkulose-Erkrankungsrisiko (10). Tuberkulose und HIV sind, neben Malaria, global die häufigsten zum Tode führenden Infektionskrankheiten, Tuberkulose zählt zu den Haupttodesursachen bei HIV-Infizierten (10, e20). Ob die HIV-Infektion einen Risikofaktor für (multi-)resistente Tuberkulose darstellt, ist unklar (1, 6, 8). Höhere Resistenzraten könnten durch die Empfänglichkeit gegenüber den oftmals virulenzgeschwächten resistenten Bakterienstämmen sowie den höheren Anteil frischer Infektionen begründet sein (8). Auch Malabsorption, Medikamentenunverträglichkeit, Medikamenteninteraktionen oder Noncompliance bei i.v.-Dro-

Risikofaktoren für eine MDR-Tuberkulose sind:

- antituberkulotische Vorbehandlung
- Herkunft aus MDR-Tuberkulose-Hochprävalenzregion
- Kontakt zu MDR-Tuberkulosepatienten
- Gefängnisaufenthalte

HIV und Tuberkulose

Tuberkulose und HIV sind, neben Malaria, global die häufigsten zum Tode führenden Infektionskrankheiten.

TABELLE 1

22 „high-burden“-Länder *¹

Land	TB-Inzidenz (alle Formen) pro 100 000 Population	Mortalität pro 100 000 Population	HIV-Prävalenz bei TB-Kranken in %	MDR in % bei Neuerkrankungen
Südafrika	948	230	73	1,8
Simbabwe	782	265	69	1,9
Kambodscha	495	89	7,8	<0,05
Mosambik	431	127	47	3,5
DR Kongo	392	82	5,9	2,3
Kenia	353	65	48	1,9
Äthiopien	378	92	19	1,6
Uganda	330	93	39	0,5
UR Tansania	297	78	47	1,1
Nigeria	311	93	27	1,8
Philippinen	290	41	0,3	4,0
Indonesien	228	39	3,0	2,0
Bangladesch	223	45	0	3,5
Pakistan	181	29	2,1	3,2
Vietnam	171	24	8,1	2,7
Myanmar	171	13	11	4,0
Indien	168	28	5,3	2,8
Afghanistan	168	30	< 0,05	3,3
Thailand	142	21	17	1,7
Russ. Föderation	110	18	16	13
China	98	15	1,9	5,0
Brasilien	48	4	14	0,9

*¹ Schätzungen der WHO zu TB-Inzidenzen und -Mortalität pro 100 000 Bevölkerung (alle Formen) und HIV-Prävalenz bei TB-Fällen sowie MDR-Rate bei Neuerkrankungen für das Jahr 2007 (4).

H, Isoniazid; R, Rifampicin; E, Ethambutol; S, Streptomycin; MDR, „multidrug resistance“, d. h. Resistenz mindestens gegenüber Isoniazid und Rifampicin

genabhängigkeit (8) können Resistenzentwicklungen begünstigen, stationäre Aufenthalte erhöhen zudem das Expositionsrisiko (6, e16). Eine katastrophale Entwicklung zeigte sich in Südafrika im Jahr 2006, als es zu einer Übertragung durch XDR-Tuberkulose-Patienten in einer Dorfgemeinschaft mit hoher HIV-Prävalenz kam. Die betroffenen Patienten wurden hospitalisiert und eine Vielzahl von Patienten und Krankenhausangestellten starben innerhalb weniger Wochen (11). Hauptursachen für die dort anhaltende XDR-TB-Übertragung sind – neben der

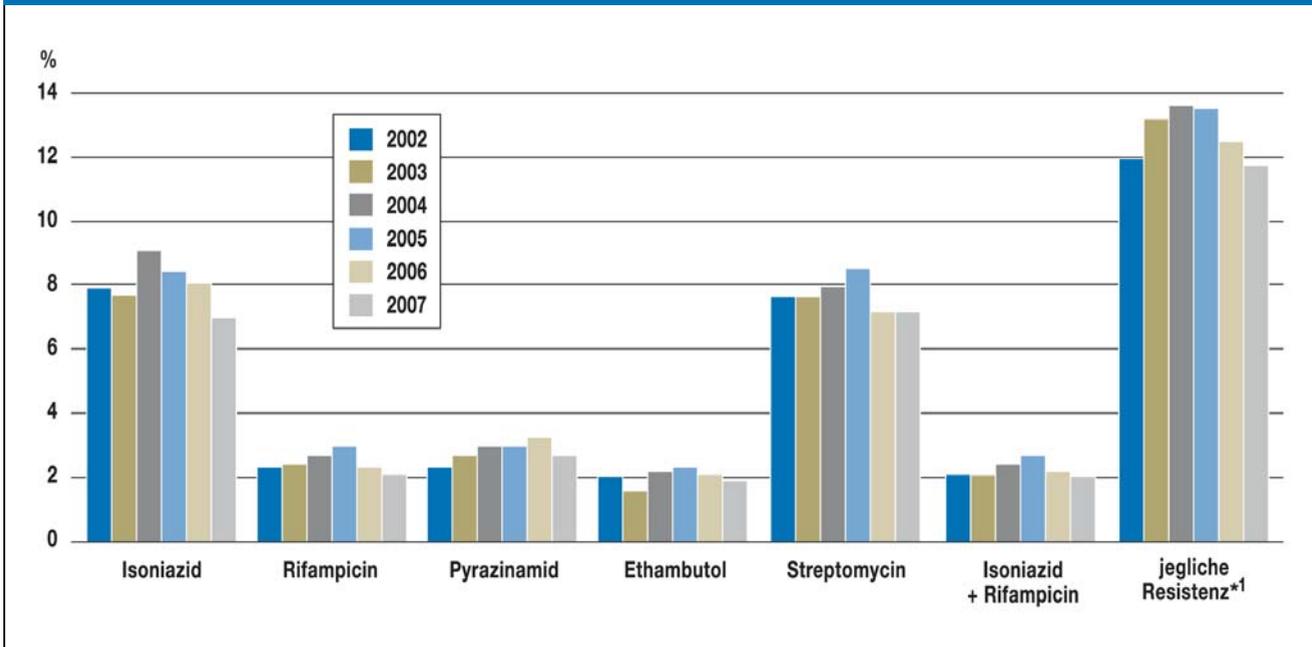
hohen HIV-Prävalenz – Verzögerungen in Diagnostik und Therapie beziehungsweise die unzureichende Verfügbarkeit moderner Diagnostikverfahren, von Zweitangmedikamenten und von Infektionsverhütungsmaßnahmen.

Besorgniserregend sind inzwischen die ansteigenden HIV-Infektionsraten in Osteuropa, besonders in der Russischen Föderation und der Ukraine (e2, e21). Zunehmender i.v.-Drogenkonsum in Kombination mit einer hohen MDR-Tuberkulose-Prävalenz macht die dortigen Gefängnisse zu Hochrisikobereichen für duale Infektionen (e21).

Begünstigung von Resistenzentwicklungen
Malabsorption, Medikamentenunverträglichkeit und Medikamenteninteraktionen können Resistenzentwicklungen begünstigen.

„High-burden“-Länder
Südafrika und Simbabwe haben von den 22 „high-burden“-Ländern die höchste Inzidenz-, Mortalitäts- sowie HIV/TB-Koinfektionsrate.

GRAFIK 2



Entwicklung der Resistenzen gegenüber den fünf antituberkulotischen Erstrangmedikamenten in Deutschland im Zeitraum von 2002 bis 2007; Resistenzraten in Prozent (nach [3]); ab dem Jahr 2001 wurden die Resistenztestergebnisse nach Infektionsschutzgesetz erfasst; zugrunde liegende Anzahl der Bakterienstämme: Im Jahr 2002: 4 691, im Jahr 2003: 4 464, im Jahr 2004: 4 067, im Jahr 2005: 3 886, im Jahr 2006: 3 618, im Jahr 2007: 3 242; *1 jegliche Resistenzen gegenüber einem der Erstrangmedikamente Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin

Für Deutschland existieren keine zuverlässigen Daten zur Tuberkulose/HIV-Koinfektionsrate, da die HIV-Infektion anonym gemeldet wird. Schätzungen gehen von einer Tuberkulose/HIV-Koinfektionsrate unter 5 Prozent aus (5, e2, e22).

Diagnostik der medikamentenresistenten Tuberkulose

Ein Verdacht auf eine Medikamentenresistenz besteht, wenn einer oder mehrere der beschriebenen Risikofaktoren vorliegen. Endgültig bestätigt werden kann dies nur mithilfe – standardisierter und qualitätskontrollierter – bakteriologischer Sensibilitätsstestungen. 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.

Goldstandard ist die Resistenztestung mit kulturellen Verfahren, deren Zeitbedarf (acht bis zwölf Wochen)

sich mithilfe von Flüssigkulturen und radiometrischer Verfahren auf zwei bis drei Wochen verkürzen ließ (12). Schnellere molekularbiologische Methoden zur Detektion verschiedener (Rifampicin und Isoniazid) resistenzvermittelnder Genmutationen stellen hier neuerdings eine hervorragende Ergänzung dar (12, e23, e24). Neben anderen Verfahren ist die mikroskopische Beobachtung des Tuberkulose-Bakterienwachstums („Microscopic Observation of Drug-Susceptibility“, MODS) vielversprechend (e5, e23, e25).

Die hochanspruchsvolle Resistenztestung für Zweit-rangmedikamente bedarf der Expertise ausgewiesener Laboratorien (2). Zudem lassen die In-vitro-Ergebnisse oft nicht auf die tatsächliche Wirksamkeit schließen (2). Unzweifelhaft wäre ein am Direktpräparat durchzuführender Tuberkulose-Schnelltest zur gleichzeitigen Detektion und umfassenden Resistenztestung ein Meilenstein in der Tuberkulosebekämpfung (e5, e25, e26).

Verdacht auf medikamentenresistente Tuberkulose

Endgültig bestätigt werden kann der Verdacht auf Tuberkulose nur mithilfe standardisierter und qualitätskontrollierter bakteriologischer Sensibilitäts-testung.

Goldstandard der Resistenztestung

Die Resistenztestung mit kulturellen Verfahren ist nach wie vor der Goldstandard für die Diagnostik der Tuberkulose.

Therapie der resistenten Tuberkulose

Die Tuberkulosebehandlung muss mithilfe einer Antibiotikakombination erfolgen (e13). Die derzeit empfohlene Standardchemotherapie bei nichtresistenten Tuberkulosen setzt sich aus der initialen zweimonatigen Gabe von vier Erstrangmedikamenten (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol oder Streptomycin) gefolgt von einer viermonatigen Stabilisierungsphase mit Isoniazid und Rifampicin zusammen (13, e27).

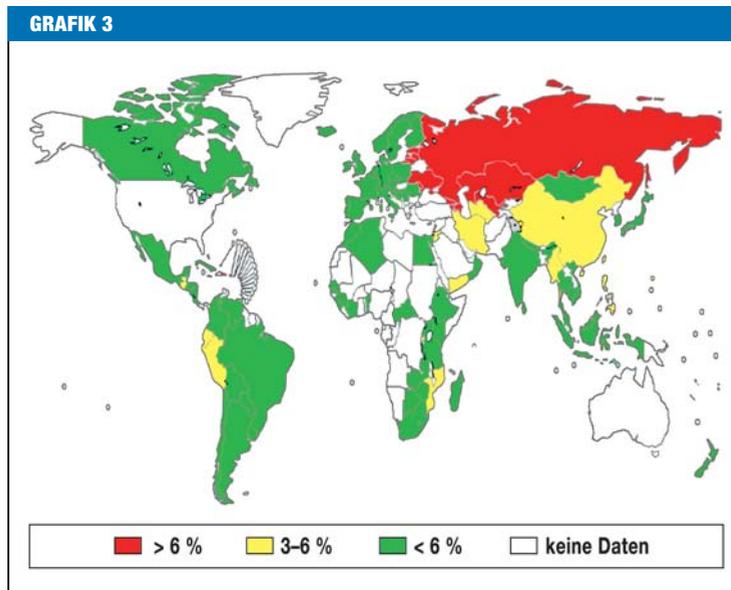
Insbesondere bei Verdacht auf eine Medikamentenresistenz ist eine rasche Sensibilitätstestung anzustreben, um weitere Resistenzen durch ungezielte Therapie zu verhindern (e28). Niemals darf ein einzelnes Medikament dem bisherigen Regime hinzugefügt werden, da sonst faktisch die Gefahr einer Monotherapie besteht (2).

Randomisierte Studien beziehungsweise evidenzbasierte Daten zur Therapie der resistenten Tuberkulose fehlen bislang (14, e5). Die WHO empfiehlt, antituberkulotisch Vorbehandelten wenigstens drei bislang nicht eingesetzte Medikamente zu verordnen. Bei Verdacht auf Multiresistenz sollten mindestens vier potenziell noch wirksame Medikamente verabreicht werden (2). Grundsätzlich gehört die Behandlung komplex resistenter Tuberkulosen in die Hand des Erfahrenen.

Table 2 enthält die Neugruppierung der Erst- und Zweitrangantituberkulotika (2), zu den wichtigsten Zweitrangmedikamenten zählen die Fluorchinolone. Obgleich von der WHO nicht routinemäßig empfohlen, wird in Deutschland Linezolid bei komplexen Resistenzen häufig verordnet (5), sollte aber aufgrund seiner potenziellen Toxizität (5) (insbesondere schwere Blutbildveränderungen, periphere Polyneuropathie) und hohen Kosten nur ganz gezielt zum Einsatz kommen.

Die bis zu zwei Jahre dauernde und oft schlecht verträgliche Behandlung erfordert ein hohes Maß an Patientenmitarbeit, die Therapieabbruchrate ist entsprechend höher (bis zu 30 %) (e5, e29). Daher ist eine intensive Patientenaufklärung notwendig und, wenn möglich, eine überwachte Medikamenteneinnahme. Ansteckungsfähigkeit erfordert adäquate Infektionsverhütungsmaßnahmen, bei uneinsichtigen Patienten muss im Einzelfall über eine Zwangsisolierung entschieden werden (15).

Die Therapieerfolgsraten sind bei MDR-Tuberkulose und erst recht bei XDR-Tuberkulose deutlich schlechter als bei weniger oder nicht-resistenter Tuberkulose (2, 5, 11, 15–17, e5, e30). Die vom Robert Koch-Institut angegebene Heilungsrate bei MDR-Tuberkulose von aktuell 52 Prozent (3) deckt sich in etwa mit anderen Erhebungen aus Deutschland (5, e22) sowie mit internationalen Erfah-



Geschätzter Anteil multiresistenter (MDR-)Tuberkulose bei neuen, nichtvorbehandelten Tuberkulosepatienten weltweit, 1994 bis 2007 nach Regionen (gesamt 2,9%); mit freundlicher Genehmigung der WHO (modifiziert nach [1])

rungen (14, 17, e5, e31–e33).

Der relevante Anteil an Patienten mit unbekanntem Therapieergebnis beziehungsweise noch laufender Behandlung kann die definitionsgemäße Erfolgsrate erheblich schmälern (5). Zudem kann die Kategorisierung des Therapieerfolges, zum Beispiel bei längeren Therapieunterbrechungen oder Änderungen des therapeutischen Vorgehens schwierig sein (e34). Eine gute Überwachung sowohl der Resistenztestergebnisse als auch des Therapieerfolges ist jedoch zur Qualitätsbeurteilung der Tuberkulosekontrolle außerordentlich wichtig (3).

Für die XDR-Tuberkulose existieren keine offiziellen deutschen Therapieerfolgsraten, Erhebungen ergaben jedoch, wiederum übereinstimmend mit internationalen Studien (17, 18, e5, e31, e35), schlechtere Heilungserfolge als bei MDR-Tuberkulose mit erheblich längerer Krankheits- und stationärer Behandlungsdauer, verzögerter bakteriologischer Konversion und höheren Kosten (5, 15, e6). So war bei in Deutschland behandelten XDR-Tuberkulosepatienten (n = 7) im Vergleich zu MDR-Tuberkulosepatienten (n = 177) die stationäre Verweildauer (202 versus 162 Tage) sowie die Zeit bis zur kulturellen Sputumkonversion (141 versus 82 Tage) statistisch signifikant länger (5). Die mittlere Behandlungsdauer von vier

Therapie der nichtresistenten Tuberkulose

Die Standardchemotherapie setzt sich aus der initialen zweimonatigen Gabe von vier Erstrangmedikamenten zusammen, gefolgt von einer viermonatigen Stabilisierungsphase mit Isoniazid und Rifampicin.

Therapieverträglichkeit

Die Therapie bei Antibiotikaresistenz kann bis zu zwei Jahren dauern und ist oft schlecht verträglich. Sie erfordert ein hohes Maß an Patientenmitarbeit. Daher ist eine intensive Patientenaufklärung und -betreuung notwendig.

TABELLE 2

Neue Gruppeneinteilung der Antituberkulotika nach WHO (2)

Gruppe	Beschreibung	Substanz/Medikament	Int. Abkürzung
1	orale Erstrang-Antituberkulotika	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 Zweitrang-Antituberkulotika	Ethionamid Protonamid Cycloserin Terizidon P-Aminosalicylsäure	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 Thioctazon Clarithromycin Imipenem	Cfz Lzd Amx/Clv Thz Clr lpm

XDR-Tuberkulosefällen betrug 2,2 Jahre (15). Unter Berücksichtigung der Vorbehandlungen vor XDR-Tuberkulosediagnose betrug die stationäre Behandlungsdauer dieser Patienten – bei massiven Compliance-Problemen – zwischen elf Monaten und sechs Jahren.

Zu den wichtigsten, die Chemotherapie ergänzenden, Maßnahmen gehören die Verbesserung der Ernährungs- und sozialen Situation (2, 14). Die Indikation zu einem zusätzlichen operativen Eingriff bei MDR- oder XDR-Tuberkulose ist insbesondere gegeben, wenn nicht ausreichend Medikamente zur Verfügung stehen, sowie bei ausbleibender kultureller Konversion, persistierenden Kavernen, weitgehend lokalisiertem Befall und fehlenden funktionellen Kontraindikationen (14, 16). Es werden gute Erfolge bei jedoch häufig recht hohen Komplikationsraten beschrieben (14, 16, 18, e35), wobei kontrollierte Studien fehlen und die Operabilitätskriterien zu einer Selektion prognostisch günstigerer Fälle führen dürften.

Die Behandlungskosten sind bei Vorliegen komplexer Resistenzen um ein Vielfaches höher als bei medikamen-

tensibler Tuberkulose (e8, e36). Unter Berücksichtigung der oftmals beträchtlichen indirekten Kosten, wie lange Arbeitsunfähigkeit, betragen die Ausgaben bei einzelnen MDR-Tuberkulosepatienten in den USA über eine Million US-Dollar (e37). 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 € errechnen (15).

Strategien zur Bekämpfung der Medikamentenresistenzen

Die WHO hat im Jahr 2006 einen ehrgeizigen globalen Plan mit den Zielen vorgelegt, bis zum Jahr 2015 im Vergleich zu 1990 die Tuberkulose-Neuerkrankungsrate und die Zahl der Todesfälle um 50 Prozent zu senken (19). Bis zum Jahr 2050 soll eine Eradikation erreicht werden, das heißt weniger als eine Tuberkulose-Neuerkrankung auf eine Million Einwohner. Der gesamte Finanzierungsplan sieht für den Zeitraum von 2006 bis 2015 Geldmittel in Höhe von 56 Milliarden US-Dollar vor (20). Für das Jahr 2009 ist allein für die erfolgreiche Behandlung von MDR- und XDR-TB-Fällen – zusätzlich zu den notwendigen Gesamtausgaben für die globale TB-Kontrolle von 5,3 Milliarden US-Dollar – über eine Milliarde US-Dollar veranschlagt. Grundvoraussetzung für die Verhinderung medikamentenresistenter Tuberkulose ist die Einhaltung der ausgeführten Therapieprinzipien – möglichst eingebettet in ein leistungsfähiges nationales Kontrollprogramm der Tuberkulose (7, 21, 22). Dies findet Umsetzung in der DOTS-Strategie („directly observed treatment short course“) (19), die in Anerkennung der Resistenzproblematik durch die so genannte DOTS-plus-Strategie und darauf aufbauende Aktionspläne ergänzt wurde (22, 23, e8, e38–e39). Deren Implementierung wird nicht nur durch mangelnde Geldmittel, sondern oft auch durch das Fehlen der logistischen Voraussetzungen (zum Beispiel genügend ausgebildetes Personal) erschwert.

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 Tuberkulose-Kontrollprogramm (e40).

Für Regionen mit hoher MDR-Tuberkulose-Prävalenz wird zunehmend diskutiert, die standardisierten Behandlungsregime für Therapieversager (e27) durch individualisierte, auf (Schnell-)Resistenztestung basierende zu ersetzen (e5, e7, e24, e41).

Therapieunterstützende Maßnahmen

Zu den wichtigsten, die Chemotherapie ergänzenden Interventionen gehören die Verbesserung der Ernährung und der sozialen Situation.

Indikation zur Operation

Die Indikation zur zusätzlichen Operation ist nur in ausgewählten Einzelfällen gegeben, beispielsweise bei persistierenden Kavernen.

Zusätzlich ist die Forschung erheblich zu verstärken (21, e42). Neben besseren Verfahren zur Tuberkulosedagnostik einschließlich Resistenzbestimmung müssen dringend hochwirksame Medikamente gegen Tuberkulose (weiter-)entwickelt und geprüft werden (24). Große Hoffnungen liegen langfristig auf der Entwicklung effektiver Impfstoffe durch Verbesserung/Ergänzung beziehungsweise Ersatz des BCG („Bacille Calmette-Guérin“)-Impfstoffs, der auf einem attenuierten *M.-bovis*-Stamm beruht (25).

Durch die im Jahr 2000 gegründete „Global Stop TB Partnership“ (e43), der mittlerweile über 700 Partner aus dem privaten und öffentlichen Bereich angehören, werden gemeinsame Interessen und Kräfte gebündelt. Sie wird wesentlich vom Globalen Fond zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria (e44) und anderen Organisationen finanziert.

All diese Ansätze bedürfen einer kontinuierlichen Fortführung und ungebremsen Unterstützung. Selbst in einem Land wie Deutschland, in dem ausreichend hochqualitative Laborkapazitäten und alle Zweitrangmedikamente zur Verfügung stehen, ist die erfolgreiche Behandlung von MDR- und XDR-Tuberkulose unbefriedigend (3, 5, 15). Die sich verschlechternde Resistenzsituation kann also weltweit nur mit gemeinsamen Anstrengungen angegangen und gelöst werden (7, 21, e38, e39). Der politische Wille und die Übernahme gesundheitspolitischer Verantwortung durch die Industrienationen, wie er auch bei einem von der deutschen Regierung ausgerichteten europäischen Ministerforum der WHO in Berlin 2007 in einer Deklaration zum Ausdruck gebracht wurde (e45), muss sich in der Unterstützung nationaler und internationaler Forschungsanstrengungen sowie in adäquaten finanziellen Beiträgen niederschlagen.

Wir danken dem Bundesministerium für Gesundheit für die Unterstützung.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 19. 5. 2009, revidierte Fassung angenommen: 15. 7. 2009

LITERATUR

1. World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 4, 2008. WHO/HTM/TB/2008.394
2. World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402

KERNAUSSAGEN

- Für das Jahr 2007 nahm die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 9,27 Millionen Neuerkrankungen an Tuberkulose und 1,78 Millionen Todesfälle an, mindestens 14,8 % der neu Erkrankten waren HIV-koinfiziert.
- Insbesondere therapeutische Fehler haben weltweit die Selektion medikamentenresistenter Tuberkulosebakterienstämme begünstigt: Gemäß den Schätzungen der WHO wird – mit steigender Tendenz – weltweit von etwa einer halben Million multiresistenter (MDR-)Tuberkulosen ausgegangen, bei denen die beiden wichtigsten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin unwirksam sind.
- Besonders besorgniserregend ist die Verbreitung extensiv resistenter (XDR-)Tuberkulosen, die in ressourcenschwachen Ländern in der Regel weder diagnostizierbar noch behandelbar und damit von höchster Public-Health-Relevanz sind.
- In Deutschland ist die Zahl der Tuberkulose-Neuerkrankungen rückläufig und die Resistenzsituation (noch) stabil. Die Auswirkungen der globalen Situation sind jedoch spürbar, sodass effektive Kontrollmaßnahmen sowie eine anhaltende Aufmerksamkeit unverändert aufrecht erhalten werden müssen.
- Neben der Umsetzung wirksamer Kontrollstrategien sind die (Weiter-)Entwicklung und Prüfung neuer Tuberkulose-Diagnostika, Antituberkulotika und Impfstoffe Schlüsselkomponenten für eine langfristig erfolgreiche Tuberkulosebekämpfung und müssen daher nachhaltig gefördert werden.

3. Robert Koch-Institut: Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007. Robert Koch-Institut 2009, Berlin www.rki.de
4. World Health Organization: Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO, Geneva, Switzerland, WHO/HTM/TB/2009.411
5. Eker B, Orzmann J, Migliori GB, et al.: Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1700–6.
6. Cohen T, Colijn C, Wright A, Zignol M, Pym A, Murray M: Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1302–6.
7. Loddenkemper R, Sagebiel D, Brendel A: Strategies against multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J 2002; 20(Suppl 36): 66–77.
8. French CE, Glynn JR, Kruijshaar ME, Dittah IC, Delpech V, Abubakar I: The association between HIV and antituberculosis drug resistance. Eur Respir J 2008; 32: 718–25.
9. WHO Regional Office for Europe: Status paper on prisons and tuberculosis, WHO Kopenhagen, Dänemark 2007. EUR/07/5063912
10. Nunn P, Reid A, De Cock KM: Tuberculosis and HIV infection: the global setting. J Infect Dis 2007; 196: 5–14.
11. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, et al.: 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 2006; 368: 1575–80.
12. Rüsich-Gerdes S, Hillemann D: Moderne mykobakteriologische Labor-diagnostik. Pneumologie 2008; 62: 533–40.

Situation in Deutschland

Die Auswirkungen der globalen Situation der Tuberkuloseinfektionen und -resistenzen sind auch in Deutschland spürbar, sodass effektive Kontrollmaßnahmen unverändert aufrecht erhalten werden müssen.

Perspektive

Die Entwicklung und Prüfung neuer Tuberkulose-Diagnostika, Antituberkulotika und Impfstoffe sind Schlüsselkomponenten für eine langfristig erfolgreiche Tuberkulosebekämpfung

13. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2001; 33: 494–511.
14. Caminero JA: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 829–37.
15. Blaas SH, Mütterlein R, Weig J, et al.: Extensively drug resistant tuberculosis in a high income country: A report of four unrelated cases. *BMC Infect Dis* 2008; 8: 60.
16. Kwon YS, Kim YH, Suh GY, et al.: Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *CID* 2008; 47: 496–502.
17. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, et al.: Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 563–74.
18. Kim DH, Kim HJ, Park S-K, et al.: Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1075–82.
19. World Health Organization: The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. World Health Organization, Geneva 2006. WHO/HTM/STB/2008
20. Floyd K, Pantoja A: Financial resources required for tuberculosis control to achieve global targets set for 2015. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 568–76.
21. Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F, Raviglione MC: 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007; 29: 423–7.
22. Raviglione MC, Uplekar MW: WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367: 952–5.
23. World Health Organization: Guidelines for establishing DOTS-Plus projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). World Health Organization, WHO/CDS/TB/2000.278. Geneva, Schweiz 2000.
24. Spiegelman MK: New tuberculosis therapeutics: A growing pipeline. *JID* 2007; 196: S28–34.
25. Baumann S, Eddine AN, Kaufmann SHE: Progress in tuberculosis vaccine development. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 438–48.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Robert Loddenkemper
 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
 Stralauer Platz 34
 10243 Berlin
 E-Mail: rloddenkemper@dzk-tuberkulose.de

SUMMARY

Drug Resistant Tuberculosis: A Worldwide Epidemic Poses a New Challenge

Introduction: Although the incidence of tuberculosis (TB) in Germany is now declining, the world as a whole faces the threat of a catastrophe that will also affect the industrialized nations. The main reason, aside from TB/HIV co-infection, is the increase of resistant TB strains. The situation is already serious because of the spread of multidrug-resistant TB, i.e., TB that is resistant to the two most important antituberculous drugs, and is being further aggravated by resistance to second-line drugs as well.

Method: Selective review of the literature.

Results: There are an estimated half a million cases of multidrug-resistant TB worldwide, and so-called extensively resistant TB (XDR-TB), with additional resistance to defined second-line drugs, is now prevalent in more than 45 countries. An accurate assessment of the situation is hampered by a widespread lack of laboratory capacity and/or proper surveillance. The problem is mainly due to inappropriate treatment, which may have many causes, but is theoretically avoidable. Aside from programmatic weaknesses, a lack of diagnostic and therapeutic tools causes difficulties in many countries.

Discussion: Only rapid and internationally concerted action, combined with intensified research efforts and the support of the affected nations, will be able to prevent the development of a situation that will no longer be manageable even with 21st-century technology.

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(1–2): 10–9
 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0010**

 **Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:**
www.aerzteblatt.de/lit0110

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eGrafik unter:
www.aerzteblatt.de/artikel10m864

Weitere Informationen zu cme

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert.
 Die erworbenen Fortbildungspunkte können mithilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden.
 Unter cme.aerzteblatt.de muss hierfür in der Rubrik „Meine Daten“ oder bei der Registrierung die EFN in das entsprechende Feld eingegeben werden und durch Bestätigen der Einverständniserklärung aktiviert werden.
 Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis.

Wichtiger Hinweis

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: cme.aerzteblatt.de
 Einsendeschluss ist der 18. 2. 2009. Einsendungen, die per Brief oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.
 Die Lösungen zu dieser cme-Einheit werden in Heft 9/2010 an dieser Stelle veröffentlicht.
 Die cme-Einheit „Lungenkarzinom – aktuelle Diagnostik und Therapie“ (Heft 49/2009) kann noch bis zum 15. 1. 2009 bearbeitet werden.
 Für Heft 5/2009 ist das Thema „Diabetische Retinopathie“ vorgesehen.
 Lösungen zur cme-Einheit in Heft 45/2009.
 Meyburg J et al.: Grundlagen für die Behandlung von Notfällen im Kindesalter. Lösungen: 1b, 2c, 3d, 4c, 5b, 6a, 7c, 8b, 9a, 10c

Bitte beantworten Sie folgende Fragen für die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wie hoch war die Inzidenz für Tuberkulose in Deutschland im Jahr 2007?

- a) 2,1 auf 100 000 Einwohner
- b) 3,1 auf 100 000 Einwohner
- c) 4,1 auf 100 000 Einwohner
- d) 5,1 auf 100 000 Einwohner
- e) 6,1 auf 100 000 Einwohner

Frage Nr. 2

Was ist einer der größten Risikofaktoren für eine „multidrug resistant tuberculosis“ (MDR-Tuberkulose)?

- a) Alter über 60 Jahre
- b) Diabetes mellitus
- c) antituberkulotische Vorbehandlung
- d) Aufenthalt in Drittweltländern
- e) Tätigkeit im Gesundheitswesen

Frage Nr. 3

Was ist der Goldstandard in der Diagnostik der medikamentenresistenten Tuberkulose?

- a) Testung mit kulturellen Verfahren
- b) mikroskopische Sputumuntersuchung
- c) großes Blutbild
- d) Interferon-Gamma-Test
- e) Röntgenuntersuchung

Frage Nr. 4

Bei einem Patienten mit nichtresistenter Tuberkulose wurde in der initialen Therapie die zweimonatige Gabe von vier Erstrangmedikamenten durchgeführt.

Welche Medikamentenkombination sollte in der viermonatigen Stabilisierungsphase eingesetzt werden?

- a) Pyrazinamid + Isoniazid
- b) Streptomycin + Rifampicin
- c) Isoniazid + Ethambutol
- d) Rifampicin + Pyrazinamid
- e) Isoniazid + Rifampicin

Frage Nr. 5

Welches antituberkulotische Medikament gehört nach der neuen Gruppeneinteilung der WHO zur Gruppe der oralen Zweitrang-Antituberkulotika?

- a) Pyrazinamid
- b) Kanamycin
- c) Clofazimin
- d) Imipenem
- e) Terizidon

Frage Nr. 6

Wie hoch war der prozentuale Anteil der multiresistenten Tuberkulose in Deutschland bei Patienten im Jahr 2007 aus den Ländern der ehemaligen Sowjetunion?

- a) > 4 %
- b) > 6 %
- c) < 8 %
- d) < 10 %
- e) > 12 %

Frage Nr. 7

Was ist die Hauptursache dafür, dass die Tuberkulose die weltweit häufigste tödliche bakterielle Infektionskrankheit ist?

- a) HIV-Koinfektionen
- b) COPD als Grunderkrankung
- c) Rauchen
- d) Mangelernährung
- e) Diabetes mellitus

Frage Nr. 8

Welches Medikament wird, obwohl es von der WHO nicht routinemäßig empfohlen wird, in Deutschland bei komplexen Resistenzen häufig eingesetzt?

- a) Linezolid
- b) Thiocetazon
- c) Isoniazid
- d) Ofloxacin
- e) Cycloserin

Frage Nr. 9

Wie hoch ist die geschätzte Rate (Angaben in Prozent) für die Tuberkulose-HIV-Koinfektion in Deutschland?

- a) bis 5 %
- b) > 5 % bis 7 %
- c) > 7 % bis 9 %
- d) > 9 % bis 11 %
- e) > 11 % bis 13 %

Frage Nr. 10

Was wäre ein deutlicher Fortschritt in der Bekämpfung der Tuberkulose?

- a) ein Schnelltest am Direktpräparat mit umfassender Resistenztestung
- b) die flächendeckende Röntgenreihenuntersuchung
- c) die weltweite Durchführung der BCG-Impfung
- d) die routinemäßige Operation der resistenten Tuberkulosefälle
- e) die Einrichtung von spezialisierten Tuberkulose-Sanatorien

Resistente Tuberkulose

Große Herausforderung durch eine Weltepidemie

Robert Loddenkemper, Barbara Hauer



Teilnahme nur im Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme

eLITERATUR

- e1. Migliori GB, Besozzi G, Girardi E, et al.: Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007; 30: 623–6.
- e2. Scholten JN, de Vlas SJ, Zaleskis R: Under-reporting of HIV infection among cohorts of TB patients in the WHO European Region, 2003–2004. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 85–91.
- e3. Kunitz F, Brodhun B, Hauer B, Haas W, Loddenkemper R: Die aktuelle Tuberkulosesituation in Deutschland und die Auswirkungen der globalen Situation. *Pneumologie* 2007; 61: 467–77.
- e4. Euro TB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region: Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France. März 2008.
- e5. Chiang C-Y, Yew WW: Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 304–11.
- e6. Lange C, Grobusch MP, Wagner D: Extensiv-resistente Tuberkulose (XDR-TB). *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 374–6.
- e7. Amor YB, Nemsler B, Singh A, Sankin A, Schluger N: Underreported threat of multidrug-resistant tuberculosis in Africa. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1345–52.
- e8. World Health Organization: The global MDR-TB & XDR-TB response plan 2007–2008. WHO 2007, Geneva. WHO/HTM/TB/2007.387
- e9. Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G, Centis R, Cirillo DM: First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Euro Surveill* 2007; 12: E070517.1
- e10. Canetti G: The eradication of tuberculosis: theoretical problems and practical solutions. *Tubercle* 1962; 43: 301–21.
- e11. Mitchison DA: Chemotherapy of tuberculosis: a bacteriologist's viewpoint. *BMJ* 1965; 1: 1333–40.
- e12. Vareldzis BP, Grosset J, de Kantor I, et al.: Drug-resistant tuberculosis, laboratory issues. WHO recommendations. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 1–7.
- e13. Fox W, Ellard GA, Mitchison DA: 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* 1999; 3: 231–79.
- e14. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW: The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Engl J Med* 1993; 328: 521–6.
- e15. Aerts A, Hauer B, Wanlin M, et al.: Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 11: 1213–23.
- e16. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA: Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158–63.
- e17. Bone A, Aerts A, Grzemska M, et al.: TB control in prisons. A manual for programme managers. 2001. WHO/CDS/TB/2000.281
- e18. Glynn JR, Kremer K, Borgdorff MW, Rodriguez MP, van Soolingen D: 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* 2006; 12: 736–43.
- e19. Davies PDO: The world wide increase in tuberculosis: how demographic change, HIV infection and increasing numbers in poverty are increasing tuberculosis. *Ann Med* 2003; 35: 235–43.
- e20. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione R, Dye C: The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1009–21.
- e21. Schwalbe N, Harrington P: HIV and tuberculosis in the former Soviet Union. *Lancet* 2002; 360: 19–20.
- e22. Hauer B, Kunitz F, Sagebiel D, Niemann S, Diel R, Loddenkemper R: Übersicht zur DZK-Studie: „Untersuchungen zur Tuberkulose in Deutschland: Molekulare Epidemiologie, Resistenzsituation und Behandlung“. In: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. 30. Informationsbericht, Berlin 2007, 74–84.
- e23. Pai M, O'Brien R: New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 560–8.
- e24. World Health Organization and the UNICEF/UNDP/World Bank/WHO special programme for research and training in tropical diseases (TDR). Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Expert group report Mai 2008. http://www.who.int/tb/features_archive/expert_group_report_june08.pdf
- e25. Parrish N, Carrol K: Importance of improved TB diagnostics in addressing the extensively drug-resistant TB crisis. *Future Microbiol* 2008; 3: 405–13.
- e26. Raviglione MC, Smith IM: XDR tuberculosis—implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 356: 656–9.
- e27. World Health Organization: Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003. Genf, Schweiz 2003.
- e28. Mak A, Thomas A, del Granado M, Zaleskis R, Mouzafavora N, Menzies D: Influence of multidrug resistance on tuberculosis treatment outcomes with standardized regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 306–12.
- e29. Franke MF, Appleton SC, Bayona J: Risk factors and mortality associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1844–51.
- e30. Banerjee R, Allen J, Westenhouse J, et al.: Extensively drug-resistant tuberculosis in California, 1993–2006. *CID* 2008; 47: 450–7.
- e31. Shah NS, Pratt R, Armstrong L, Robison V, Castro KG, Cegielski JP: Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993–2007. *JAMA* 2008; 300: 2153–60.
- e32. Chiang C-Y, Enarson DA, Yu MC, et al.: Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28: 980–5.
- e33. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al.: Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 365: 318–26.
- e34. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al.: Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 640–5.
- e35. Keshavjee S, Gelmanova I, Farmer PE, et al.: Treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1403–9. Epub 2008 Aug 22
- e36. Brown RE, Miller B, Taylor WR, et al.: Health-care expenditures for tuberculosis in the United States. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1595–1600.

- e37. Rajbhandary SS, Marks SM, Bock NN: Costs of patients hospitalized for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1012–6.
- e38. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Framework action plan to fight tuberculosis in the European Union. Stockholm, February 2008.
- e39. World Health Organization: Plan to stop TB in 18 high priority countries in the WHO European Region, 2007–2015. WHO, Geneva 2007.
- e40. Gupta R, Cegielski JP, Espinal MA, et al.: Increasing transparency in partnerships for health—introducing the Green Light Committee. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 970–76.
- e41. Caminero JA: Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 869–77.
- e42. Cobelens FGJ, Helder E, Kimerling ME, et al.: Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritised research agenda. *Plos Medicine* 2008; 5: 1037–42.
- e43. Global Stop TB Partnership. www.stoptb.org
- e44. Globaler Fond zur Bekämpfung von AIDS, Tuberkulose und Malaria. www.theglobalfund.org
- e45. Europäisches Ministerforum der Weltgesundheitsorganisation (WHO) "All against tuberculosis" am 22. Oktober 2007 in Berlin. http://www.euro.who.int/tuberculosis/TBForum/20070621_1?language=German

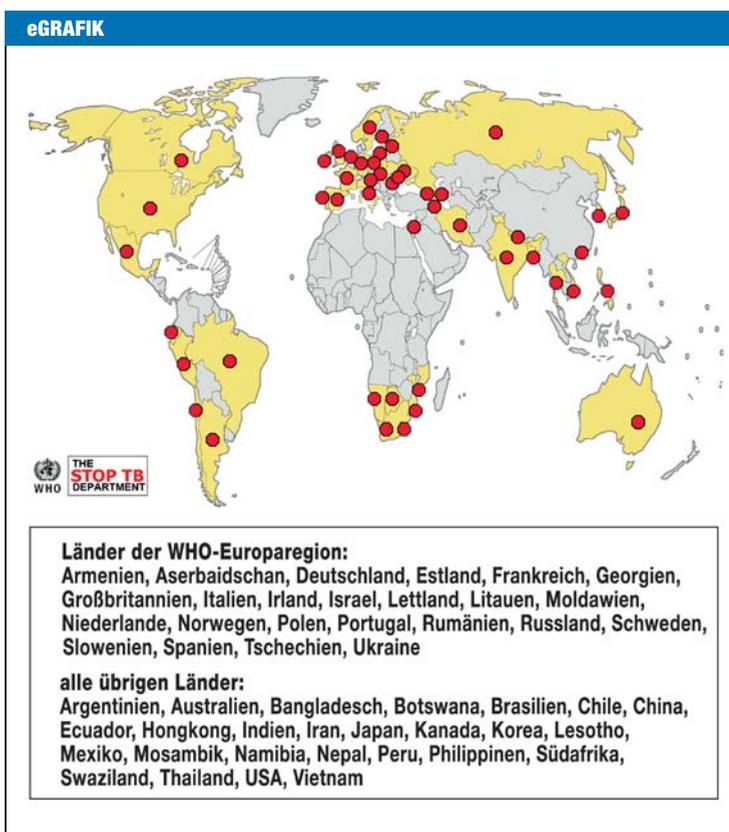
Resistente Tuberkulose

Große Herausforderung durch eine Weltepidemie

Robert Loddenkemper, Barbara Hauer



Teilnahme nur im
Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme



45 Länder (Februar 2008) mit bestätigten XDR-Tuberkulosefällen, (55 Länder bis Ende 2008);
 die roten Punkte stehen für jeweils ein Land mit nachgewiesener XDR-Tuberkulose;
 mit freundlicher Genehmigung der WHO