

2 Die Bedeutung der Tuberkulose – Aktuelle Trends und Entwicklungen

B. HAUER, B. BRODHUN, R. LODDENKEMPER

1 Epidemiologie

Die Tuberkulose (TB) ist auch heute noch die weltweit häufigste bakterielle Infektionskrankheit und gehört damit zusammen mit Malaria und HIV/AIDS zu den gesundheitspolitisch relevantesten Infektionskrankheiten. Nach den Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) soll ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert sein, statistisch steckt sich jede Sekunde ein Mensch mit dem Tuberkulosebakterium *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) an. Es wird davon ausgegangen, dass 5-10 % der Infizierten – sofern sie immunkompetent sind – im Laufe ihres Lebens eine aktive Tuberkulose entwickeln, an der täglich weltweit 4 600 Menschen sterben. Über 80 % der neuen Tuberkulose-Fälle treten in den so genannten Entwicklungsländern auf [40]. Wie bei uns vor hundert Jahren verursacht die Tuberkulose dort rund ein Viertel aller vermeidbaren Todesfälle bei jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 50 Jahren, was nicht nur auf die individuelle Lebens- und Arbeitssituation der Erkrankten, sondern auch auf die gesamtwirtschaftliche Lage der Länder erhebliche Auswirkungen hat.

Glaubte man noch vor 25 Jahren, die Tuberkulose sei so gut wie besiegt, so musste trotz effektiver medikamentöser Therapieoptionen die WHO 1993 einen globalen Tuberkulose-Notstand deklarieren. Hauptgründe für diese Entwicklung waren neben der HIV-Epidemie die mangelhafte Umsetzung erprobter Bekämpfungsstrategien und das zunehmende Auftreten resistenter Bakterienstämme [42]. Gerade in den östlichen Teilen der WHO-Europaregion hat sich die Situation nach den politischen und gesellschaftlichen Systemveränderungen in den 1990er Jahren teilweise dramatisch verschlechtert.

Angesichts der abnehmenden Erkrankungshäufigkeit in Deutschland (und in vergleichbaren Industrieländern) begegnet die Tuberkulose hierzulande den im Gesundheitswesen Beschäftigten immer seltener, was dazu führen kann, dass das medizinische Wissen um diese Krankheit immer weiter in den Hintergrund rückt und seltener an diese Infektionskrankheit gedacht wird. Die Entwicklung der weltweiten Situation hat im Zeitalter der Globalisierung und Migration jedoch auch auf Deutschland Auswirkungen und der jetzige Trend darf daher nicht dazu führen, die Tuberkulose zu vernachlässigen [19].

1.1 Weltweite epidemiologische Situation

Trotz der Verfügbarkeit effektiver medikamentöser Therapieoptionen ist die Tuberkulose, deren Eradikation in den 1970er und 1980er Jahren noch in greifbarer Nähe

schien, immer noch nicht besiegt [27]. Die WHO rechnet aktuell (2006) global mit 9,2 Millionen Neuerkrankungen und etwa 1,7 Millionen Todesfällen pro Jahr [40].

Ein ganz wesentlicher Grund für diese Entwicklung ist die HIV-Epidemie, denn aufgrund der Immunabwehrschwäche haben Personen, die gleichzeitig mit *M. tuberculosis* und dem HI-Virus infiziert sind, ein wesentlich höheres Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken [8, 29]. Im Jahr 2006 lag bei schätzungsweise 700 000 der neuerkrankten Tuberkulose-Patienten eine HIV-Koinfektion vor, 200 000 starben daran [40]. Im südlich der Sahara gelegenen Afrika ist in einigen Staaten die TB/HIV-Koinfektionsrate mittlerweile auf über 50 % angestiegen und beträgt in manchen Regionen sogar bis zu 80 % [8, 40].

Neben den afrikanischen Ländern und Südostasien kommt die Tuberkulose besonders in Indien und einigen lateinamerikanischen Staaten sehr häufig vor. Auch Osteuropa und vor allem die Nachfolgestaaten der früheren Sowjetunion (s. auch Abschnitt Epidemiologie in Europa) weisen hohe Inzidenzen auf (Abb. 1).



Abb. 1: Schätzungen der WHO zu Tuberkulose-Neuerkrankungsraten (alle Formen) weltweit für 2006 (modifiziert nach WHO)

Tabelle 1 zeigt die 22 am stärksten von Tuberkulose betroffenen Länder, auf die im Jahr 2006 mehr als 80 % aller weltweit beobachteten Erkrankungen an Tuberkulose entfielen [40]. Dabei gilt es zu bedenken, dass in vielen Fällen die Angaben, insbesondere zu HIV und zur Resistenzsituation [6], auf regional begrenzten Erhebungen basieren. Die Situation, z. B. in China oder in der Russischen Föderation, kann regional erheblich differieren und ist von vielen Faktoren abhängig (ländliche oder städtische Region, Tuberkulose-Kontrollprogramme, Verfüg- und Erreichbarkeit medizinischer Versorgung, HIV-Prävalenz etc.). Für Länder, für die im WHO-Bericht mehrere Resistenzsurveys angegeben waren, wurden die aktuellsten Studien mit den größten zugrunde liegenden Patientenzahlen ausgewählt.

Tabelle 1: 22 „High-burden“-Länder: Schätzungen der WHO zu TB-Inzidenzen und Mortalität pro 100 000 Bevölkerung (alle Formen) und HIV-Prävalenz bei TB-Fällen für das Jahr 2006 [40]; Raten an jeglicher Resistenz und MDR (alle, d. h. inklusive vorbehandelter Fälle; nationale bzw. regionale Surveydaten nach [42]).

Land	TB-Inzidenz (alle Formen) pro 100 000 Population	Mortalität pro 100 000 Population	HIV-Prävalenz bei TB-Kranken in %	Jegliche Resistenz für HRES* in %	MDR** in %
Südafrika	940	218	44	9,9	3,1
Simbabwe	557	131	43	3,8	2,2
Kambodscha	500	92	9,6	11,3	0,4
Mosambik	443	117	30	23,4	3,5
DR Kongo	392	84	9,2	39	5,8
Kenia	384	72	52	9,2	0,0
Äthiopien	378	83	6,3	28,8	2,5
Uganda	355	84	16	23,2	1,0
UR Tansania	312	66	18	7,4	1,0
Nigeria	311	81	9,6	-	-
Philippinen	287	45	0,1	22,5	6,0
Indonesien	234	38	0,6	-	-
Bangladesch	225	45	0,0	-	-
Pakistan	181	34	0,3	-	-
Vietnam	173	23	5,0	33,9	4,6
Myanmar	171	13	2,6	12,7	5,5
Indien	168	28	1,2	31,3	8,4 (Gujarat)
Afghanistan	161	32	0,0	-	-
Thailand	142	20	11	20,7	6,4
Russ. Föderation	107	17	3,8	55,4	26,3 (Ivanovo Oblast)
China	99	15	0,3	42,8	12,1 (Heilongjiang Provinz)
Brasilien	50	4	12	10,2	2,1

* H = Isoniazid, R = Rifampicin, E = Ethambutol, S = Streptomycin,

** MDR = multidrug-resistant tuberculosis, d. h. mindestens Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin

Während in einigen der aufgeführten Länder seit 1990 eine Verbesserung (im Sinne eines Rückgangs oder zumindest einer Stagnation der Erkrankungszahlen) erreicht werden konnte (auf den Philippinen, in Kambodscha, Indonesien, Bangladesch, Pakistan, Vietnam, Myanmar, Indien, Afghanistan, Thailand, China und Brasilien), hat sich die Situation in anderen Ländern weiter verschärft (Südafrika, Simbabwe, Mosambik, DR Kongo, Kenia, Äthiopien, Uganda, UR Tansania, Nigeria, Russische Föderation).

Ein weiterer entscheidender Grund, warum sich die Tuberkulose in vielen Ländern wieder verstärkt ausbreiten konnte, ist das zunehmende Auftreten medikamentenresistenter Bakterienstämme. Das Phänomen der Resistenzentwicklung ist schon seit den Anfangszeiten der medikamentösen Tuberkulosebehandlung bekannt, als sich zeigte, dass es unter Monotherapie mit den ersten verfügbaren antituberkulotisch wirksamen Substanzen nach einem zunächst ausgezeichneten Ansprechen häufig zu Therapieversagen kam [21]. Nur durch die Kombination und mehrmonatige Gabe antituberkulotisch wirksamer Substanzen werden auch aufgrund von Spontanmutationen resistente Erreger, wie sie insbesondere in großen Bakterienpopulationen vorkommen, sowie Tuberkulosebakterien mit unterschiedlicher Stoffwechselaktivität zuverlässig erreicht und abgetötet. Das Auftreten von Resistenzen wird daher durch Fehler in der Arzneimittelauswahl, Dosierung, Einnahmedauer und/oder einen vorzeitigen Therapieabbruch gefördert [7].

Als ernst zu nehmendes Problem wurde die Resistenzentwicklung erst wahrgenommen, als weltweit zunehmend das Auftreten von multiresistenten Tuberkulosebakterienstämmen (MDR-TB)¹⁾ beobachtet wurde, welche definitionsgemäß gegenüber den beiden wichtigsten Antituberkulotika Isoniazid und Rifampicin unempfindlich sind. Die WHO schätzt, dass etwa 5 % der jährlich 9,2 Millionen an Tuberkulose erkrankten Menschen mit einem MDR-Tuberkulosestamm infiziert sind, was einer jährlichen Anzahl von fast einer halben Million MDR-Tuberkulosen entspricht [42]. Dabei muss davon ausgegangen werden, dass die meisten MDR-Tuberkulosen aufgrund der in vielen Regionen der Welt immer noch ausschließlich angewandten Sputummikroskopiegestützten Diagnose unerkannt und unbehandelt bleiben. China und Indien tragen schätzungsweise etwa 50 % der weltweiten MDR-TB-Last, die Russische Föderation weitere 7 %, wobei dort die höchsten MDR-Raten angegeben werden (s. auch Tab. 1).

Neben den MDR-Tuberkulosen sind nun – als Folge eines inadäquaten Einsatzes von Zweitrangmedikamenten – extensiv resistente Stämme (XDR-TB)²⁾ [5, 25, 42] und sogar extrem resistente Erreger (XXDR-TB³⁾) [26] zu beobachten. Durchschnittlich etwa 7 % aller MDR-TB-Neuerkrankungen sind schätzungsweise durch einen XDR-Stamm verursacht, in manchen Regionen jedoch weit mehr (bis zu 24 % in Estland) [42]. Eine korrekte und flächendeckende Erfassung der Häufigkeit komplexerer Resistenzen scheidet vor allem daran, dass vielerorts die bisher labortechnisch anspruchsvolle Austestung von Zweitrangmedikamenten nicht möglich ist [6]. Voraussetzung hierfür wäre zudem die kulturelle Anzüchtung der Bakterien und selbst dies ist nach wie vor in vielen Regionen der Erde nicht diagnostischer Standard. Es lässt sich jedoch feststellen, dass in jedem der Länder, das über die entsprechenden Laborkapazitäten verfügt, bereits XDR-Tuberkulosen diagnostiziert worden sind (bislang in 49 Ländern, Stand Juni 2008). Ein besonderes Problem aufgrund der hohen Letalität und einem sehr raschen Verlauf stellt die XDR-Tuberkulose bei HIV-positiven Patienten dar. Eindrück-

1) multidrug-resistant tuberculosis, MDR, d. h. mindestens Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin.

2) extensively drug-resistant tuberculosis, XDR = MDR + Resistenz gegenüber einem Fluorchinolon und wenigstens gegen eines der injizierbaren Medikamente Capreomycin, Kanamycin und Amikacin.

3) extremely drug-resistant tuberculosis, XXDR, resistent gegenüber allen antituberkulotischen Erst- und Zweitrangmedikamenten.

lichstes Beispiel ist ein Ausbruch von XDR-Tuberkulose in einem südafrikanischen Dorf mit hoher HIV-Prävalenz, welcher die Weltöffentlichkeit erstmals auf die Problematik der XDR-Tuberkulose aufmerksam machte: 52 der 53 erkrankten Personen verstarben im Mittel innerhalb von 16 Tagen nach der Diagnosestellung [17].

Die Therapie von Tuberkulosen mit komplexeren Resistenzen stellt die behandelnden Ärzte – insbesondere in ressourcenschwachen Ländern – vor nahezu unlösbare Probleme, da es an neuen, gut wirksamen Zweitrangmedikamenten fehlt. Darüber hinaus sind oftmals selbst einfachste Infektionsverhütungsmaßnahmen nicht implementiert, wodurch der Verbreitung dieser schwer behandelbaren Formen weiterer Vorschub geleistet wird [23].

Unbestritten ist auch, dass in vielen der am meisten von Tuberkulose betroffenen Ländern Armut und schlechte Lebensbedingungen eine Schlüsselrolle spielen und die Beseitigung bzw. zumindest die Linderung der Armut einen entscheidenden Ansatz in der Bekämpfung dieser Krankheit darstellt [8, 39]. Aber auch die allgemeine demografische Entwicklung (höhere Lebenserwartung, Bevölkerungswachstum), Migration sowie Krieg und andere Konflikte haben Einfluss auf die Tuberkuloseepidemiologie.

Die WHO und die Vereinten Nationen streben an, bis zum Jahr 2015 die globale Situation zu stabilisieren bzw. eine Umkehr des epidemiologischen Trends einzuleiten sowie bis 2050 eine Eradikation der Tuberkulose zu erzielen. Als Grundvoraussetzung zur Erreichung dieser Ziele gilt die flächendeckende Einführung und Umsetzung der Kontrollstrategie DOTS (directly observed treatment short-course) und in Anerkennung insbesondere der Resistenzsituation darauf aufbauender Aktionspläne (u. a. DOTS-plus) [12, 41]. Die DOTS-Strategie umfasst die folgenden fünf Komponenten:

- politischer Wille
- passive Fallfindung mit bakteriologisch gestützter Diagnose
- standardisierte, überwachte Kurzzeitchemotherapie
- kontinuierliche Medikamentenverfügbarkeit
- standardisierte Meldung und Erfassung der Tuberkulose-Fälle

Nur ein zeitnahes, kompetentes und effizientes Handeln kann eine Eskalation der Situation verhindern, dazu zählen insbesondere auch forcierte Forschungsanstrengungen im Bereich der Diagnostik, Therapie und Impfstoffentwicklung.

In Anerkennung der Problematik wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Institutionen und Stiftungen ins Leben gerufen, mit deren Hilfe länderübergreifend Aktivitäten gebündelt und Mittel mobilisiert werden konnten (z. B. Global Fund to fight AIDS, Tuberculosis and Malaria; AERAS Global TB Vaccine Foundation; Foundation for New Innovative Diagnostics (FIND); Global Alliance for New Drug Development (TB Alliance); Global TB Drug Facility; Green Light Committee). Besonders hervorzuheben sind das finanzielle Engagement und die Unterstützung vieler der genannten Organisationen durch die Bill and Melinda Gates Foundation.

Auch die Stop TB Partnership spielt eine wesentliche und koordinierende Rolle. Sie wurde im Jahr 2000 gegründet; mittlerweile gehören ihr über 700 Partner an, die ein Netzwerk aus internationalen Organisationen, Ländern, Geldgebern aus dem öffentli-

chen und privaten Sektor, staatlichen und nicht-staatlichen Organisationen und Individuen bilden (www.stoptb.org). Aus ihr ging auch die im Oktober 2006 ins Leben gerufene Stop TB Partnership for Europe hervor.

1.2 Die Tuberkulosesituation in Europa

Die Neuerkrankungsraten an Tuberkulose variieren in den 53 Ländern der WHO-Europaregion erheblich. Während sich in den meisten der westlich gelegenen Staaten seit vielen Jahren eine rückläufige Entwicklung der Tuberkulose-Inzidenzen zeigt, sieht die Lage in vielen östlichen Regionen anders aus. *Abbildung 2* zeigt den Verlauf der Tuberkulose-Inzidenzen (WHO-Daten) seit 1980 für die gesamte WHO-Europaregion, für die EU sowie für die Staaten, welche nach WHO aufgrund ihrer besonderen Tuberkuloseproblematik als „High-priority Countries“ gelten [41].

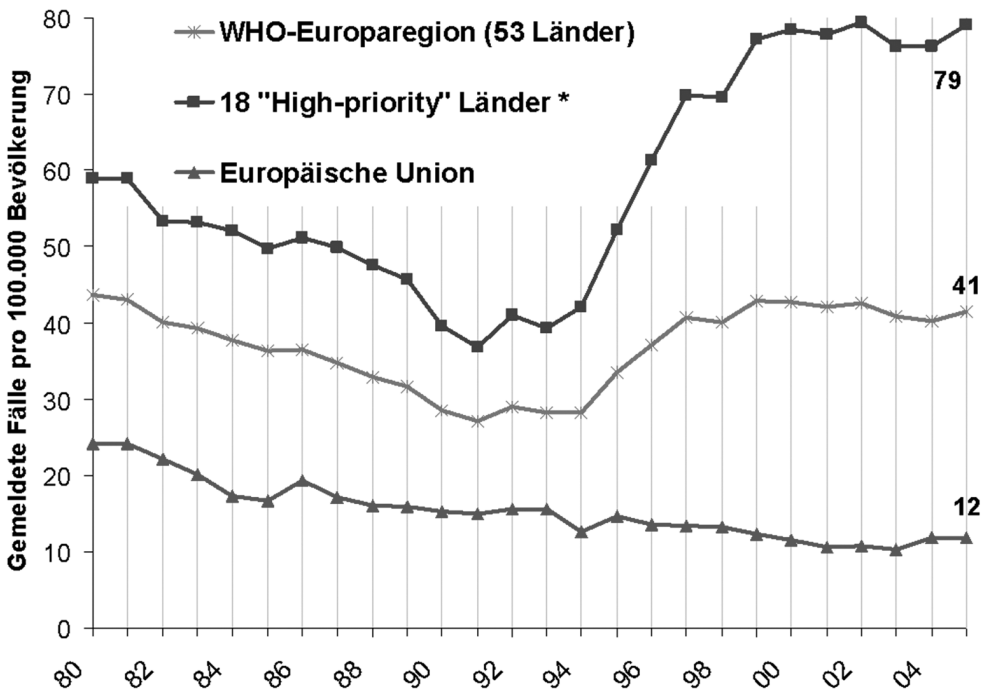


Abb. 2: Neuerkrankungen an Tuberkulose in Europa 1980-2005, modifiziert nach [41]; *Armenien, Aserbaidschan, Belarus, Bulgarien, Estland, Georgien, Kasachstan, Kirgisistan, Lettland, Litauen, Republik Moldau, Rumänien, Russische Föderation, Tadschikistan, Türkei, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan

Nach den Angaben von EuroTB [14], dem Europäischen Netzwerk zur Überwachung der Tuberkulose, das seit 2008 am European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in Stockholm angesiedelt ist, wurden 2006 in der WHO-Europaregion

insgesamt 422 830 Tuberkulose-Fälle registriert, was einer durchschnittlichen Inzidenz von 48/100 000 entspricht.

Die Tuberkulose-Inzidenzen bewegen sich in den 15 Staaten, die bereits vor 2004 zur EU gehörten, im Jahr 2006 zwischen 5,5/100 000 in Schweden und 32,4/100 000 in Portugal (im Mittel 10,4/100 000 Einwohner). In den meisten westeuropäischen Nationen sinken die Tuberkulosefallzahlen langsam aber kontinuierlich, oder sie stagnieren zumindest. Zu den wenigen Ausnahmen zählen Großbritannien (mit einer Zunahme von 7 263 im Jahr 2002 auf 8 498 Erkrankungen in 2006) und Schweden (407 auf 497 für den gleichen Zeitraum), in beiden Ländern begründet sich diese Entwicklung insbesondere in der Zunahme von Tuberkulose bei Personen mit Migrationshintergrund. Die HIV/TB-Koinfektionsraten liegen, soweit Daten vorhanden sind, meist deutlich unter 5 %.

Von den westeuropäischen Ländern, die nicht der EU angehören, musste Norwegen in den letzten Jahren eine Zunahme der Tuberkulose registrieren (von 251 auf 294 Fälle von 2002 bis 2006; Inzidenz 6,3/100 000).

Bei den seit 2004 zur EU beigetretenen Ländern liegt die durchschnittliche Inzidenz 2006 mit 45,9/100 000 deutlich höher. Besonders hoch ist sie in Rumänien (126,9/100 000), den baltischen Staaten (führend Litauen mit 75,1/100 000) und in Bulgarien (42/100 000), wobei auch in diesen Ländern ein deutlich rückläufiger Trend (durchschnittlich von -4,8 % pro Jahr von 2002 bis 2006) zu beobachten ist. Dies führt EuroTB in erster Linie auf eine Zunahme der behandelten Tuberkulosekranken zurück. Hinsichtlich der Resistenzsituation sind insbesondere in den baltischen Staaten hohe Resistenzraten zu beobachten (MDR-Raten für alle Patienten unabhängig von einer Vorbehandlung zwischen 15 und 19 %), darüber hinaus ist in Estland und Lettland ein Anstieg der HIV-Koinfektionen zu verzeichnen (von 2002 bis 2006 von < 1 % auf 9 bzw. 3 %).

Für die Länder auf dem Balkan ergab sich für 2006 im Mittel eine Inzidenzrate von 28,1/100 000, ebenfalls mit rückläufiger Tendenz. Die höchsten Inzidenzen finden sich in diesem Teil der Europaregion in Bosnien-Herzegowina (2006: 45,8/100 000) und der Republik Mazedonien (30,8/100 000). Gemäß den offiziell verfügbaren Daten scheinen weder HIV noch Medikamentenresistenzen hier – allerdings bei eingeschränkter Datenlage – bislang eine gewichtige Rolle zu spielen. In der Türkei wurde von 2002-2006 eine durchschnittliche jährliche Zunahme von + 0,6 % verzeichnet (Inzidenz 2006: 27,8/100 000).

Schlimmer dagegen sieht die Situation in den östlichen Teilen der WHO-Europaregion aus, wo es im Zeitraum 2002-2006 insgesamt immer noch zu einer durchschnittlichen jährlichen Zunahme von 3,2 % kam (1998-2002 waren es noch 6 %) – dies sind vermutlich immer noch Nachwirkungen der politischen, gesellschaftlichen und gesundheitssystemischen Veränderungen der 1990er Jahre. Besondere Sorge gilt den Hochinzidenzländern Kasachstan (höchste Inzidenz mit 282,1/100 000, Zunahme um durchschnittlich jährlich 7,6 % von 2002-2006), der Republik Moldau (159,6/100 000, Zunahme um 12,1 %), Georgien (142,4/100 000, + 1 %), Kirgisistan (126,6/100 000; - 1,4 %) und der Russischen Föderation (106,3/100 000, + 3,8 %). Bis auf Kasachstan entwickelt sich die Inzidenz seit 2005 jedoch rückläufig und deshalb ist zu hoffen, dass sich hier nun eine Trendwende abzeichnet. Andererseits befürchten Experten, dass die

vielerorts steigenden HIV-Infektionsraten die Problematik verschlimmern werden [41], wobei die „offiziellen“ HIV-Koinfektionsraten bei im Jahr 2006 neu diagnostizierten Tuberkulose-Patienten mit maximal 1,7 % in der Russischen Föderation und 5,1 % in der Ukraine noch gering sind.

Die MDR-Raten (kombiniert, d. h. nicht- und vorbehandelte Fälle), die in aller Regel auf Surveydaten beruhen, zählten 2006 in der Republik Moldau mit 41,8 % (getestete Stämme n = 2 879) zu den höchsten der gesamten WHO-Europaregion, gefolgt von Aserbaidschan (41,3 %; getestete Stämme n = 513) und Kirgisistan (30,1 %, getestete Stämme n = 1 117).

In vielen Ländern dieser Region gehören insbesondere die Haftanstalten zu den Bereichen mit im Vergleich zur Zivilbevölkerung besonders hohen Tuberkulose-Inzidenzen und beängstigenden Resistenzraten [1]. Da für die Haftentlassenen die Weiterführung der Tuberkulosetherapie oft nicht sichergestellt ist, kann es zu Übertragungen auf die Allgemeinbevölkerung kommen.

Aufgrund dieser Entwicklung erfährt die Tuberkuloseproblematik, mit der die WHO-Europaregion konfrontiert ist, zunehmend Aufmerksamkeit. So wurden im Oktober 2007 in Berlin im Rahmen einer Konferenz aller Gesundheitsminister [11] aus den 53 Ländern dieser Region in einer „Berliner Deklaration“ [11] der dringende Handlungsbedarf und die Handlungsabsichten formuliert. Auch das ECDC sowie die WHO haben sich in entsprechenden Rahmenstrategiepapieren mit der Problematik befasst [15, 41].

1.3 Die Tuberkulosesituation in Deutschland

Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) ist seit Januar 2001 das Robert Koch-Institut (RKI) für die Tuberkulose-Surveillance in Deutschland zuständig (*Kapitel 3*), die epidemiologischen Daten werden in einem jährlich erscheinenden Bericht publiziert. Die folgenden Angaben beziehen sich auf das Jahr 2006 (Stichtag 01.08.2007) [33] bzw., sofern vorläufige Daten zur Verfügung standen, auf das Jahr 2007 (Stichtag 01.03.2008) [34].

1.3.1 *Trend*

Im vergangenen Jahrzehnt hat die Zahl der in Deutschland registrierten Tuberkulose-Fälle nahezu kontinuierlich abgenommen, sie betrug vor zehn Jahren noch mehr als das Doppelte des aktuellen Werts. Die Zahl der dem RKI für das Jahr 2006 gemäß Referenzdefinition übermittelten Tuberkulose-Fälle lag bei 5 402, was einer Inzidenz von 6,6/100 000 Einwohner entspricht [33], 2007 wurden 5 027 Fälle übermittelt, entsprechend einer Inzidenz von 6,1/100 000 [34]. Seit 2002 zeigt sich ein jährlicher Rückgang der Absolutzahlen an Tuberkuloseerkrankungen von durchschnittlich etwa 8 % (*Abb. 3*).

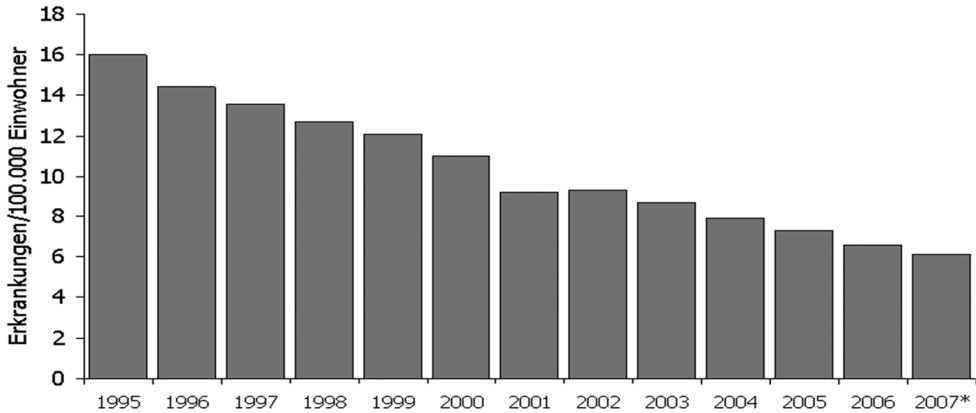


Abb. 3: Entwicklung der Tuberkulose in Deutschland 1995-2007 (Inzidenz als Balken, Absolutzahlen); nach [33, 34]; *Stichtag 01.03.2008

Dabei unterscheiden sich die Tuberkulose-Inzidenzen in den einzelnen Bundesländern zum Teil erheblich (*Abb. 4*). Ähnlich wie in den Vorjahren finden sich die höchsten Inzidenzen in den Stadtstaaten Hamburg, Bremen und Berlin bzw. Ländern mit Ballungsgebieten (z. B. Hessen mit Frankfurt/Main) [33].

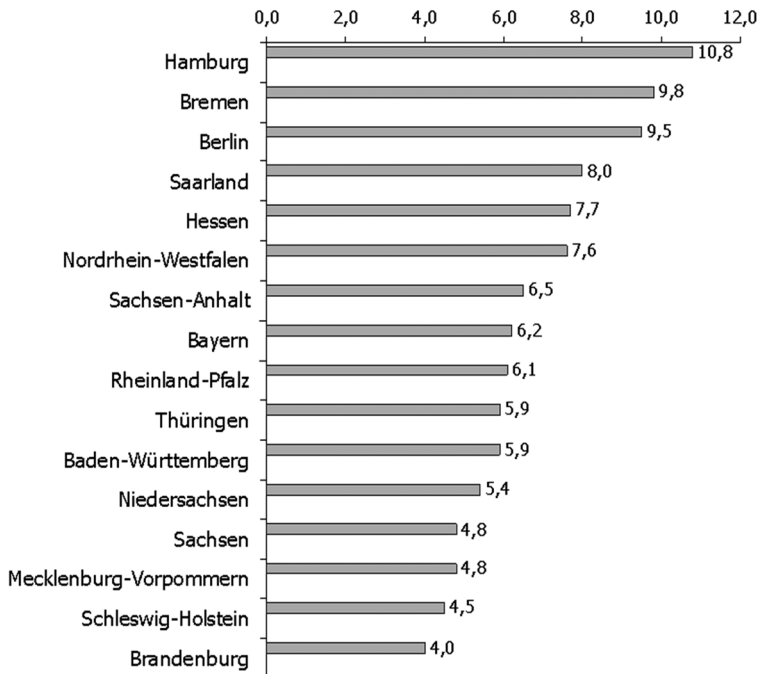


Abb. 4: Tuberkuloseinzidenz/100 000 Einwohner nach Bundesland für 2006 (n = 5 397); nach [33].

1.3.2 Organbeteiligung

Die Lunge ist in Deutschland das am häufigsten betroffene Organ, 2006 bestand bei fast 80 % der Patienten, für die Angaben zur Organlokalisierung vorlagen, eine Lungentuberkulose. Die Verteilung auf die Organsysteme zeigt *Tabelle 2*.

Tabelle 2: Verteilung der Fälle mit bekannter Organmanifestation 2006 (5 280/5 402; 97,3 %) (nach [33])

Organ	Anzahl	Prozent	Inzidenz*
Lunge, davon	4 189	79,3 %	5,1
Offen	3 178	60,2 %	3,9
mikroskopisch positiv	1 396	43,9 %	
kulturell positiv	1 782	56,1 %	
Geschlossen	1 011	19,1 %	1,2
Extrapulmonal, darunter	1 091	20,7 %	1,3
Extrathorakale Lymphknoten	411	7,8 %	0,5
Pleura	180	3,4 %	0,2
Intrathorakale Lymphknoten	133	2,5 %	0,2
Urogenitalsystem	132	2,5 %	0,2
Knochen u. Gelenke	70	1,3 %	0,1
Verdauungstrakt	54	1,0 %	0,1
Wirbelsäule	44	0,8 %	0,1
Hirnhaut u. ZNS	46	0,9 %	0,1
Disseminierte TB	21	0,4 %	< 0,1
Gesamt	5 280	100 %	6,4

* Erkrankungen/100 000 Bevölkerung

1.3.3 Geschlechtsverteilung, Herkunft und Alter

Auch in Deutschland erkranken Männer häufiger an einer Tuberkulose als Frauen (2006: Inzidenz 7,8 vs. 5,3/100 000, Verhältnis 1,4:1), dies manifestiert sich besonders ab einem Alter von 40 Jahren. Beim männlichen Geschlecht treten häufiger Lungentuberkulosen (insbesondere auch die offene Lungentuberkulose) auf, wohingegen der Frauenanteil bei den extrapulmonalen Formen etwas größer ist.

Zwei Drittel der Patienten besaßen die deutsche und ein Drittel eine ausländische Staatsangehörigkeit. Die Tuberkulose-Inzidenz der ausländischen Staatsbürger betrug mit 24,2/100000 fast das Fünffache der Inzidenz deutscher Staatsbürger (4,6/100 000).

Die Verteilung gemäß Geburtsland ergibt dagegen, dass 56,7 % der Erkrankten in Deutschland, aber 43,3 % außerhalb Deutschlands geboren waren. Die alleinige Erhebung der Staatsangehörigkeit würde demnach zu einer Unterschätzung des Migrati-

onseinflusses führen. Am häufigsten wurde das Geburtsland Türkei angegeben (6,7 %; n = 348), gefolgt von der Russischen Föderation (4 %; n = 205), Serbien (2,5 %; n = 129) und Kasachstan (2,4 %; n = 122).

Von besonderer Bedeutung ist für Deutschland aufgrund seiner geografischen Nähe und der dort vorhandenen besonderen Tuberkuloseproblematik (insbesondere der Resistenzsituation) der Anteil der Patienten, die in den Staaten der ehemaligen Sowjetunion geboren wurden (NUS = Neue Unabhängige Staaten) [22]. Der Anteil an Patienten aus den NUS-Staaten lag 2006 bei 8,2 % und war gegenüber dem Vorjahr (10,9 %) rückläufig. Dies dürfte eine Folge des Rückgangs der Zuwanderungen, insbesondere auch von Spätaussiedlern sein: ihre Zahl nahm von über 134 000 im Jahr 1997 auf etwas mehr als 7 700 Personen im Jahr 2006 ab [36].

Die Inzidenzen der Tuberkulose zeigt in den Altersgruppen bei deutschen und ausländischen Staatsbürgern deutliche Unterschiede (Abb. 5). Bei Erkrankten in der ausländischen Bevölkerung sind drei Häufigkeitsgipfel zu beobachten: neben dem Kleinkindesalter sind besonders Personen im mittleren Erwachsenenalter sowie ältere Menschen betroffen. Demgegenüber findet man unter den einheimischen Erkrankten ab einem Alter von zehn Jahren einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz, die jedoch in allen Altersgruppen deutlich unter derjenigen der ausländischen Bevölkerung liegt. Insgesamt erkrankten Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit im Mittel in höherem Alter (Median 56 Jahre) als Personen mit ausländischer Staatsangehörigkeit (Median 34 Jahre).

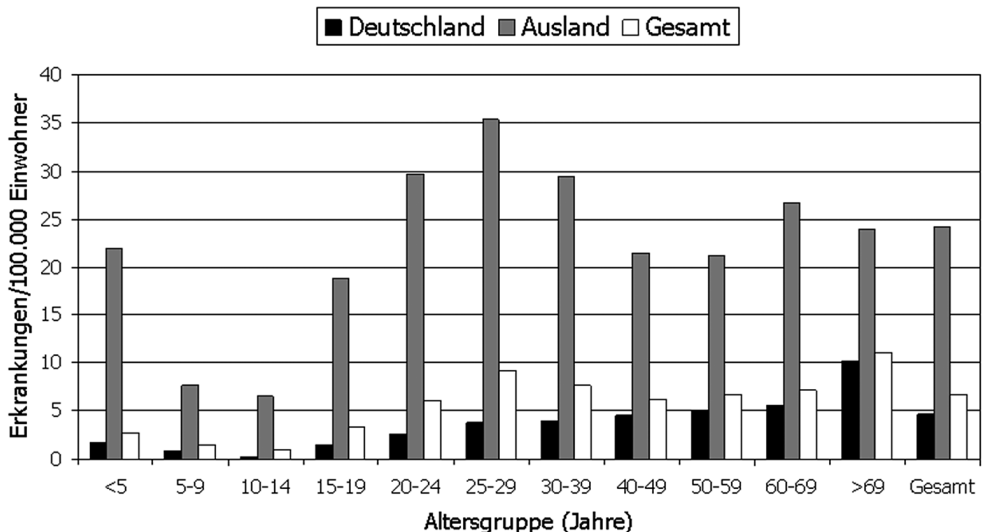


Abb. 5: Tuberkulose-Inzidenz nach Altersgruppe und Staatsangehörigkeit für 2006; nach [33]

1.3.4 Tuberkulose im Kindesalter

2006 erkrankten in Deutschland 195 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren an Tuberkulose, entsprechend einer Inzidenz von 1,7/100 000 Kinder (im Vergleich: Inzi-

denz der Erwachsenen 7,3/100 000). Auch bei der Kindertuberkulose ist die Entwicklung in den vergangenen Jahren rückläufig, 2002 betrug die Inzidenz noch 2,8/100 000 Kinder ($n = 343$). Dieser Trend zeigt sich sowohl bei den Kindern deutscher als auch ausländischer Staatsangehörigkeit.

Bezogen auf die Daten für 2006 weist die Altersgruppe der unter Fünfjährigen die höchsten Erkrankungsraten auf mit einer Gesamtinzidenz von 2,8/100 000, wobei hier insbesondere die Kinder ausländischer Staatsangehörigkeit mit einer Inzidenz von 22/100 000 ins Gewicht fallen. Von den 190 Kindern mit Angaben zur Staatsangehörigkeit war das Verhältnis von Kindern mit ausländischer und deutscher Staatsangehörigkeit nahezu ausgeglichen, wobei auch bei den Kindern mit ausländischer Staatsangehörigkeit das Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken, signifikant (mehr als 10fach) erhöht ist (Inzidenz 9,9/100 000 vs. 0,9/100 000 Kinder; $p < 0,001$) (Abb. 5).

Allerdings waren 70 % der Kinder mit entsprechenden Angaben in Deutschland und nur 30 % im Ausland geboren, so dass offensichtlich das Erkrankungsrisiko stärker mit der Herkunft der Eltern korreliert [33].

Hinsichtlich der Organmanifestation war auch im Kindesalter die Lunge mit 77,4 % der Fälle das am häufigsten betroffene Organ. Als extrapulmonale Lokalisation trat – anders als im Erwachsenenalter und aufgrund häufigerer Primärerkrankungen – insbesondere eine Tuberkulose der Lymphknoten (11,6 %), vor allem der intrathorakalen Lymphknoten (7,9 %), auf. Vier in Deutschland geborene Kinder erkrankten an einer tuberkulösen Meningitis, einmal wurde eine disseminierte Tuberkulose diagnostiziert. Ein zwei Monate alter Säugling aus Albanien verstarb an den Folgen einer Lungentuberkulose.

1.3.5 Bakteriologische Befunde

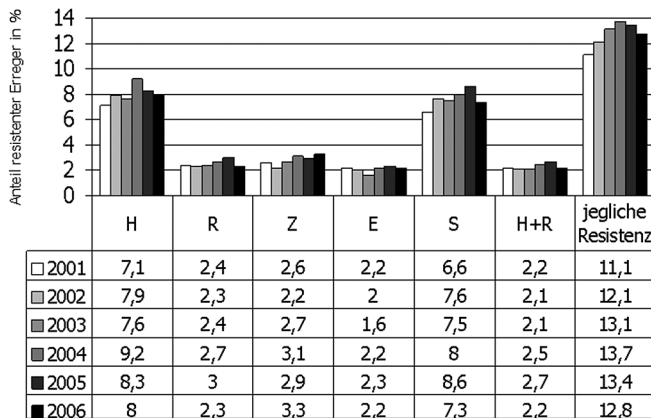
Der Anteil an Personen, bei denen ein direkter mikroskopischer Nachweis von *M. tuberculosis* im Sputum gelingt, erlaubt Rückschlüsse auf die Qualität der Tuberkulosekontrolle. Denn je früher Erkrankungen diagnostiziert und behandelt werden, desto geringer ist der Anteil fortgeschrittener (kavernöser) Lungentuberkulosen, die eine große Zahl von Erregern ausscheiden und daher meist bereits in der Sputummikroskopie positiv sind.

Von den im Jahr 2006 registrierten Lungentuberkulosen gelang in zwei Drittel der Fälle ein Erregernachweis im Sputum. Bei einem Drittel der Patienten fiel bereits die mikroskopische Untersuchung positiv aus, d. h., hier handelte es sich um besonders ansteckende Tuberkulosen.

Von den 51 Lungentuberkulosen im Kindesalter mit mikroskopischer Sputumuntersuchung war diese lediglich in neun Fällen positiv, kulturell gelang in knapp zwei Dritteln der Fälle mit entsprechenden Angaben ein Erregernachweis (76/121). Bei 97 der 195 Kinder wurden zudem Magensaftproben untersucht, aber auch hier ergab sich lediglich in elf Fällen ein mikroskopisch positives Resultat. Diese Ergebnisse belegen die erschwerte Diagnostik einer Tuberkulose im Kindesalter mit ihrer häufig pauzibazillären Ausprägung.

1.3.6 Resistenzsituation

Bezüglich der Resistenzsituation zeigte sich in den vergangenen Jahren bis 2005 tendenziell eine kontinuierlich, geringe, relative Zunahme der in Deutschland beobachteten Resistenzen gegenüber den antituberkulotischen Standardmedikamenten (Abb. 6). Die absolute Anzahl der multiresistenten Tuberkulosen blieb in diesem Zeitraum mit etwa 100 Fällen pro Jahr konstant. Für das Jahr 2006 zeigt sich verglichen mit dem Vorjahr 2005 erstmals eine Abnahme des Anteils der MDR-TB (2,2 vs. 2,7 % bzw. 78 zu 105 Fällen).



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

* Jegliche Resistenz gegenüber einem der Erstrangmedikamente (HRESZ)

Abb. 6: Entwicklung der Resistenzen gegenüber den fünf antituberkulotischen Erstrangmedikamenten in Deutschland 2001-2006; Resistenzraten in Prozent; nach [33]; (2001: n = 4 454; 2002: n = 4 686; 2003: n = 4 469; 2004: n = 4 061; 2005: n = 3 886; 2006: n = 3 501)

Zu den wesentlichen Risikofaktoren für das Vorliegen einer resistenten Tuberkulose zählen eine ausländische Herkunft und eine antituberkulotische Vorbehandlung. So ist der Anteil multiresistenter Stämme bei im Ausland geborenen Patienten 7-mal so hoch wie bei Einheimischen (für 2006: 4,2 % vs. 0,6 %). Unter den im Ausland geborenen Erkrankten liegen besonders häufig Resistenzen bei Patienten aus den Staaten der ehemaligen Sowjetunion vor (MDR-Rate 16,8 % vs. 0,6 % bei in Deutschland Geborenen). Insgesamt betragen die MDR-Raten bei Vorbehandelten 5,4 %, bei den Nicht-Vorbehandelten 1,9 %.

Daher ist es entscheidend, in der Anamnese genaue Angaben zur Herkunft und zu früheren Tuberkulosebehandlungen zu erfragen, um eine effiziente und damit erfolgreiche Therapie einleiten zu können.

Zur Häufigkeit von XDR-Tuberkulose liegen für Deutschland keine flächendeckenden Daten vor, da die routinemäßig erfassten und an das RKI übermittelten Resistenztestergebnisse sich bisher auf die Empfindlichkeit gegenüber Erstrangmedikamenten beschränken. Es ist anzunehmen, dass in Deutschland bislang nur Einzelfälle auftreten. So fanden sich im Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien (NRZ) in Borstel

sowie bei Laboruntersuchungen in Großhansdorf und Bad Lippspringe im Zeitraum von 2003-2006 [25] bei insgesamt 748 Analysen unter 43 MDR-Tuberkulosen drei Stämme mit einer XDR-TB. Wie eine aktuelle Fallsammlung aus Nordbayern von Blaas et al. bestätigt [3], ist das Auftreten von XDR-Tuberkulose mit enormen Anforderungen an den Patienten (Compliance), an die behandelnden Ärzte, an den öffentlichen Gesundheitsdienst, sowie auch im Hinblick auf die enormen Kosten von mindestens 170 000 € pro Fall, an das gesamte Gesundheitssystem verbunden.

1.3.7 Anlass der Diagnosestellung

Das klinische Bild der Tuberkulose ist vielschichtig und die Symptome sind, sofern überhaupt vorhanden, unspezifisch. Als klassische Beschwerden gelten insbesondere Husten, subfebrile Temperaturen, Leistungsabfall, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme.

Zur passiven Fallfindung zählen die Abklärung tuberkulosebedingter Beschwerden, welche in Deutschland den Hauptanteil ausmachen (86,2 %), und die durch postmortale Untersuchungen (z. B. Obduktion 0,7 %) diagnostizierten Tuberkulosen. Als aktive Fallsuche gelten die Umgebungsuntersuchungen der Kontaktpersonen, die Überwachung gesunder Befundträger nach früherer Tuberkulose sowie Screeninguntersuchungen auf Tuberkulose nach § 36 IfSG (beispielsweise in Asylbewerberheimen, Grenzdurchgangslagern oder Obdachloseneinrichtungen). Auf diese Weise wurden 13,8 % der Tuberkulose-Patienten diagnostiziert, mehr als die Hälfte davon (7,7 %) im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung.

Die Fallfindungsrate bei Umgebungsuntersuchungen war besonders im Kindesalter hoch: von 175 erkrankten Kindern, für die Informationen zur Diagnosestellung vorlagen, wurde fast die Hälfte durch eine Umgebungsuntersuchung entdeckt, bei den Erwachsenen betrug dieser Anteil 6 %.

1.3.8 Behandlungsergebnis

Angesichts der langen Behandlungsdauer kann die Frage nach dem Ausgang der Behandlung erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz abschließend beantwortet werden. Von den im Jahr 2005 registrierten 6 020 Tuberkulose-Fällen lagen für 89,0 % Angaben zum Behandlungsergebnis vor. 78,4 % dieser Patienten wurden erfolgreich behandelt, bei 5,6 % war die Therapie zum Stichtag noch nicht abgeschlossen. Von den 15,9 % der Kategorie „nicht erfolgreiche Behandlung“ lag bei 0,1 % ein Therapieversagen, bei 4,1 % ein Therapieabbruch, bei 3,6 % Tod durch Tuberkulose und bei 8,2 % Tod durch andere Ursache vor.

Während bei Kindern die Erfolgsquote weit über 90 % beträgt, sinkt der Anteil erfolgreich abgeschlossener Behandlungen mit zunehmendem Alter ab und beträgt bei den über 69-Jährigen lediglich noch etwa 60 %.

Bei Betrachtung der Therapieerfolgsraten in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Resistenz sinkt die Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie bei Patienten mit resistenter Tuberkulose: für MDR-Tuberkulosen lag 2005 der Therapieerfolg bei gerade einmal

68,2 %, bei Patienten mit einer Erkrankung durch medikamentensensible Tuberkulosebakterien im Durchschnitt jedoch bei 80,5 %.

1.3.9 Mortalität und Letalität

Für das Jahr 2006 wurde dem RKI im Rahmen der allgemeinen Basisdaten bis zum Stichtag am 01.08.2007 in insgesamt 201 Fällen der krankheitsbedingte Tod durch eine Tuberkulose übermittelt (2007: 117 Fälle), erwartungsgemäß steigt die Mortalität dabei mit zunehmendem Lebensalter an. Die Letalität, d. h. der Anteil an Tuberkulose Verstorbenen unter den Erkrankten, betrug demnach 3,7 % (2007: 2,3 %).

2 Aktuelle Entwicklungen in der Diagnostik

Hinsichtlich der neuen Entwicklungen in der Diagnostik der latenten tuberkulösen Infektion sei auf die Ausführungen der Autoren in den *Kapiteln 8* und *11* verwiesen, gleiches gilt für die Bedeutung und die Entwicklungen bei den bildgebenden Verfahren (*Kap. 6*). Einen Überblick über die neuesten Entwicklungen im Bereich der diagnostischen Verfahren gibt u. a. die Webpage der Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND; www.finddiagnostics.org).

2.1 Bakteriologische Untersuchungsmethoden

Angestrebtes Ziel zur Bestätigung eines Tuberkuloseverdachts ist der bakteriologische Nachweis von *M. tuberculosis* [35]. Dabei ist die Mikroskopie hinsichtlich Schnelligkeit, Aussagekraft und Kosten nach wie vor das wichtigste diagnostische Verfahren. Ist das Sputum bereits mikroskopisch positiv, so ist von einer hohen Infektiosität auszugehen (Nachweisgrenze 10^4 Keime pro ml). Ausschließlich kulturell positive Patienten sind weit weniger infektiös als mikroskopisch positive [9].

Der Mikroskopie an Sensitivität weit überlegen ist die Kultur unter Verwendung von Fest- und Flüssigmedien, sie gilt nach wie vor als Goldstandard. Bislang erlaubt nur ein kultureller Erregernachweis verlässliche und umfassende Aussagen zur Medikamentenempfindlichkeit. Abhängig von der initialen Keimdichte im untersuchten Material wird die Kultur im Durchschnitt innerhalb von zwei bis vier Wochen positiv, der Nachweis in Flüssigmedien gelingt in der Regel in der Hälfte dieser Zeit. Neu entwickelte Verfahren zeigen z. B. mit Hilfe eines kolometrischen Systems durch den Nachweis metabolischer Aktivität das Wachstum von Mykobakterien an, schon bevor Bakterienkolonien sichtbar sind [30].

Als ergänzende diagnostische Verfahren haben sich Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) bewährt, sowohl zur raschen Differenzierung gegenüber Umweltmykobakterien bei mikroskopischem Nachweis säurefester Bakterien, als auch bei klinisch begründetem Tuberkuloseverdacht zur Untersuchung mikroskopisch negativer Proben sowie von extrapulmonalem Material (z. B. Liquor). Mit diesen Techniken, beispielsweise der Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction PCR), wird DNA

oder RNA aus der Bakterienzelle nachgewiesen [35]. Auf diesen Techniken bauen wiederum die Schnellresistenztestmethoden (s. u.) auf.

Mittels molekularbiologischer Methoden (DNA-Fingerprinting, z. B. IS6110-RFLP-Methode, Spoligotyping, MIRU-VNTR-Methode) werden stammspezifische Bandenmuster des Tuberkulosestamms erzeugt, deren Vergleich die Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge (molekulare Epidemiologie) bzw. von Laborkontaminationen ermöglicht. Auf diese Verfahren und ihre Anwendung wird in den *Kapiteln 7* und *8* eingegangen.

2.2 Resistenztestung

Angesichts der zunehmenden Verbreitung multiresistenter Bakterienstämme kommt neben einer schnellen und zuverlässigen bakteriologischen Diagnostik auch der zeitnahen Resistenztestung eine wichtige Bedeutung zu. Mittlerweile stehen Methoden zur Verfügung, mit deren Hilfe in kulturell positiven Proben – und wegen geringerer Bakterienzahl mit gewissen Sensitivitätsverlusten auch direkt in mikroskopisch positiven Proben – Resistenzen (vor allem gegenüber RMP, aber auch INH) festgestellt werden können. Beispiel ist der GenoType® MTBDR *plus* Test (Hain Lifescience GmbH, Nehren), welcher sich einer DNA-Strip-Technologie bedient, die auf einer Multiplex-PCR in Kombination mit einer reversen Hybridisierung basiert. Er erlaubt sowohl die molekulargenetische Identifizierung des *M. tuberculosis*-Komplexes als auch mit hoher Sensitivität die Detektion verschiedener Mutationen, die mit Resistenz gegen RMP (Mutationen im *rpoB*-Gen) und/oder INH (Mutationen im *katG*-Gen) assoziiert sind [20, 30].

Bei anderen Verfahren werden Tuberkulosebakterien mit Mykobakteriophagen infiziert, welche sich nach ihrer raschen Vermehrung (bei RMP-Resistenz auch in Anwesenheit von RMP) direkt bzw. bei Verwendung von Luziferasereporter Phagen indirekt über die Detektion von Licht nachweisen lassen [30]. Eine weitere und aufgrund ihrer Einfachheit vielversprechende Methode ist das Microscopic Observation Drug Susceptibility (MODS)-Verfahren, mit dem sich mit Hilfe eines inversen Lichtmikroskops auf Middlebrook 7H9 Medium innerhalb von durchschnittlich acht Tagen Bakterienwachstum feststellen lässt. Ausbleibendes Wachstum bei zugesetztem RMP bzw. INH spricht für eine Resistenz gegenüber der jeweiligen Substanz [13, 30].

2.3 Sonstige Verfahren und Forschungsansätze

Neue diagnostische Verfahren sollen neben ihrer hohen Aussagekraft auch möglichst einfach und kostengünstig anwendbar sein, so dass ihr Einsatz auch in den am meisten betroffenen ressourcenschwachen und labortechnisch nicht optimal ausgestatteten Ländern möglich ist. Beispielhaft soll hier die Entwicklung einer so genannten „elektronischen Nase“ („e-nose“) zur Detektion von Tuberkuloseerregern im Untersuchungsmaterial erwähnt werden [16]. An weiteren neuen Diagnostika befindet sich derzeit ein Hautpflaster in Erprobung bzw. Weiterentwicklung, welches mittels des *M.*

tuberculosis-Komplex-spezifischen Antigens MPB64 mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen LTBI und aktiver Erkrankung differenzieren soll [30]. Ein weiterer interessanter Ansatz ist die Entwicklung eines Urintests, der mittels ELISA Lipoarabinomanan (LAM) einen Bestandteil der Zellwand von *M. tuberculosis* nachweist [4].

3 Aktuelle Entwicklungen in der Therapie

Die Tuberkulose ist heute mit wenigen Ausnahmen erfolgreich behandelbar, sofern sie rechtzeitig entdeckt und korrekt therapiert wird [2, 10]. Die Behandlungsdauer der unkomplizierten Tuberkulose beträgt heutzutage in aller Regel sechs Monate und wird mit einer standardisierten Kombination antituberkulotisch wirksamer so genannter Erstrangmedikamente durchgeführt (zwei Monate Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, anschließend weitere vier Monate Isoniazid und Rifampicin). Die Notwendigkeit einer kombinierten Therapie liegt darin begründet, dass Bakterien mit unterschiedlichster Stoffwechselaktivität an verschiedenen Lokalisationen wirkungsvoll erreicht werden müssen, und Spontanresistenzen gegenüber einem Teil der verabreichten Medikamente möglich sind.

Problematisch, vor allem auch hinsichtlich der Therapietreue, ist die Behandlung medikamentenresistenter Tuberkulosen, die bei komplexeren Resistenzmustern bis zu zwei Jahre und mehr betragen kann. Die Entwicklung gut verträglicher neuer und antituberkulotisch hochwirksamer Substanzen, die eine verkürzte Behandlungsdauer erlauben, ist daher nicht nur aus Gründen der zunehmenden Resistenzentwicklungen dringend notwendig. Insbesondere in der Behandlung der MDR-Tuberkulose haben sich Fluorchinolone der neueren Generationen (vor allem Moxifloxacin) bewährt [24, 28]. Unterstützt durch die Global Alliance for TB Drug Development (www.tballiance.org), die mit ihrer Arbeit die Entwicklung neuer antituberkulotischer Substanzen, ihren Einsatz in kontrollierten klinischen Studien und letztendlich ihre rasche Einführung in den Markt fördert, wird derzeit in einer klinischen Phase-III-Studie (REMOxTB) in sechs Zentren in Kenia, Südafrika, Tansania und Sambia untersucht, ob im Rahmen der üblichen Vierfachkombination durch den Ersatz von Isoniazid oder Ethambutol durch Moxifloxacin die Therapiedauer der medikamentensensiblen Tuberkulose von sechs auf vier Monate verkürzt werden kann. Weitere Studien, z. B. in Indien, sollen sich anschließen.

Eine weitere vielversprechende antituberkulotisch wirksame Substanz ist PA-824, ein Nitroimidazol, welches jetzt in Phase-IIa (EBA = early bactericidal activity-Studie) in Südafrika an Tuberkulose-Patienten getestet wird [38]. Weitere (über 27) Substanzen befinden sich aber erst in Phase I.

4 Aktuelles zur Impfstoffentwicklung

Ein Durchbruch unter primärpräventivem Aspekt wäre die Entwicklung von effektiven Impfstoffen. Erste klinische Studien mit neuen Impfstoffkandidaten sind vielversprechend [18, 37], die AERAS Global TB Vaccine Foundation (www.aeras.org) hofft, bei

derzeit sechs ausgewählten Kandidaten, in den nächsten sieben bis neun Jahren einen neuen Impfstoff zur Verfügung zu haben. Ein Forschungsansatz ist die Entwicklung von Totimpfstoffen, meist basierend auf dem Einsatz früh sezernierter mykobakterieller Proteinantigene (z. B. ESAT-6). Aber auch bei bereits stattgehabter Infektion soll mittels einer Postexpositionsvakzine eine bessere Immunantwort erreicht und so das Fortschreiten in eine aktive Erkrankung verhindert werden, dies unter Verwendung von Antigenen, die *M. tuberculosis* in seiner Ruhephase exprimiert. Einen anderen Ansatz der Impfstoffentwicklung stellt die Verbesserung des konventionellen BCG-Impfstoffes dar, beispielsweise durch Hinzufügen weiterer *M. tuberculosis*-spezifischer Antigene oder durch Veränderungen am BCG-Impfstoff, welche eine Optimierung der Antigenpräsentation bewirken (z. B. rekombinantes BCG, das Listeriolysin exprimiert und dadurch über den MHC-Klasse-I-Weg auch spezifische CD8+ T-Zellen aktiviert) [37]. Favorisiert werden für die klinische Testung so genannte Prime-Boost-Schemata: Dabei soll der (ggf. verbesserten) BCG-Impfung (als initiierende Komponente) eine weitere Impfung mit einer neuen Vakzine folgen, welche die Immunreaktion boostert und zu einer langanhaltenden Immunantwort führt.

5 Fazit

Die Tuberkulose ist weltweit unverändert eine Erkrankung von hoher Relevanz und auch in Deutschland immer noch in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einzuschließen. Da viele Ärzte und andere im Gesundheitswesen Tätige heutzutage nicht mehr mit diesem Krankheitsbild konfrontiert werden, muss die Tuberkulose in Aus- und Weiterbildung ausreichend Berücksichtigung finden, um Fehler in Diagnostik und Therapie zu verhindern. Insbesondere die Verbreitung (hoch-)resistenter Bakterienstämme, die auch eine Gefährdung für die westlichen Industrienationen darstellt, hat verdeutlicht, wie entscheidend eine effektive globale Tuberkulosekontrolle ist.

Nach einer langen Periode der Vernachlässigung des Forschungsbereiches Tuberkulose zeichnen sich dank der in den letzten Jahren erfolgten Investitionen und intensivierte Bemühungen unterschiedlichster internationaler öffentlicher und nicht-staatlicher Organisationen erste Erfolge bei der Entwicklung einfacherer und rascherer diagnostischer Methoden, wirksamerer Medikamente und erfolgreicherer Impfstoffe ab. Diese Ansätze müssen konsequent weiterverfolgt werden, denn nur so kann das Problem Tuberkulose nachhaltig erfolgreich bekämpft werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei Herrn PD Dr. Walter Haas und Frau Dr. Doris Altmann vom Robert Koch-Institut für die Bereitstellung detaillierter epidemiologischer Daten für Deutschland sowie bei den Gesundheitsämtern, deren Arbeit es ermöglicht, dass in Deutschland zuverlässige Meldedaten zur Verfügung stehen.

6 Literatur

- [1] Aerts A, Hauer B, Wanlin M et al. Tuberculosis and tuberculosis control in European prisons. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 11:1213-1223
- [2] American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. *Am J Crit Care Med* 2003; 167:603-662
- [3] 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
- [4] Boehme C, Molokova E, Minja F et al. Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with an antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99:893-900
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR* 2006; 55:1176
- [6] Cohen T, Colijn C, Wright A et al. Challenges in estimating the total burden of drug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1302-1306
- [7] Cox H, Hargreaves S, Ismailov G. Effect of multidrug resistance on global tuberculosis control. *Lancet* 2003; 362:1858-1859
- [8] Davies PDO: The world wide increase in tuberculosis: how demographic change, HIV infection and increasing numbers in poverty are increasing tuberculosis. *Ann Med* 2003; 35:235-243
- [9] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 2007; 61:440-455
- [10] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2001; 55:494-511
- [11] Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: 31. Informationsbericht, Berlin 2008
- [12] Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Raviglione M. Targets for global tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:460-462
- [13] Ejigu GS, Woldeamanuel Y, Shah NS et al. Microscopic-observation drug susceptibility assay provides rapid and reliable identification of MDR-TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:332-337
- [14] EuroTB 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
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control. Framework action plan to fight tuberculosis in the European Union. Stockholm Februar 2008. <http://www.euro.who.int/Document/E90833.pdf>
- [16] Fend R, Kolk AH, Bessant C et al. Prospects for clinical application of electronic-nose technology to early detection of *Mycobacterium tuberculosis* in culture and sputum. *J Clin Microbiol.* 2006; 44:2039-2045.
- [17] 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; 368:1575-1580
- [18] Gupta UD, Katchov VM, McMurray DN. Current status of TB vaccines. *Vaccine* 2007; 25:3742-51
- [19] Hauer B, Brodhun B, Altmann D, Brönnecke M, Loddenkemper R, Haas W. Epidemiologie der Tuberkulose in der Welt und in Deutschland. *Pneumologie* 2008; 62 (im Druck)

- [20] Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Richter E. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2635-2640
- [21] Konietzko N, Loddenkemper R (Hrsg.). Tuberkulose. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 1999
- [22] Kunitz F, Brodhun B, Hauer B, Haas W, Loddenkemper R: Die aktuelle Tuberkulosesituation in Deutschland und die Auswirkungen der globalen Situation. *Pneumologie* 2007; 61:467-477
- [23] Lange C, Grobusch MP, Wagner D. Extensiv-resistente Tuberkulose (XDR-TB). *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133:374-376
- [24] Laurenzi M, Ginsberg A, Spigelman M. Challenges associated with current and future TB treatment. *Infect Discord Drug Targets* 2007; 7:105-119
- [25] Migliori GB, Besozzi G, Girardi E et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007; 30:623-626
- [26] Migliori GB, De Iaco G, Besozzi G et al. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Euro Surveill* 2007; 12(5):E070517.1
- [27] Migliori GB, Loddenkemper R, Blasi F et al. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: Is „science“ enough to tackle the epidemic? *Eur Respir J* 2007; 29:423-427
- [28] Moadebi S, Harder CK, Fitzgerald MJ, Elwood KR, Marra F. Fluorochinolones in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67:2077-2099
- [29] Nunn P, Reid A, De Cock KM: Tuberculosis and HIV infection: the global setting. *J Infect Dis* 2007; 196:S5-S14
- [30] Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: Part II. Active tuberculosis and drug resistance. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(3):423-432
- [31] Palomino JC, Martin A, Von Groll A, Portaels F. Rapid culture-based methods for drug-resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Microbiol Methods*. 2008 Jun 25. [Epub ahead of print]
- [32] Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367:952-955
- [33] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2006. Robert Koch-Institut 2008, Berlin www.rki.de
- [34] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2007. Robert Koch-Institut 2008, Berlin
- [35] Rüscher-Gerdes S, Hillemann D. Moderne mykobakteriologische Labordiagnostik. *Pneumologie* 2008; 62 (im Druck)
- [36] Statistisches Bundesamt Deutschland. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland 2007
- [37] Ulrichs T. Immunologie der Tuberkulose und Entwicklungsstand neuer Impfstoffe. *Pneumologie* 2008; 62:143-148
- [38] Van Niekerk C: Tuberculosis: New drugs in the pipeline? *Berlin Medical J* 2007; 4:13-14
- [39] World Health Organization. Addressing poverty in TB control. Options for national TB control programmes. WHO, Genf 2005. WHO/HTM/TB/2005.352
- [40] World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2008: Surveillance, Planning, Financing. WHO, Geneva, Switzerland, WHO/HTM/TB/2008.393
- [41] World Health Organization. Plan to stop TB in 18 high-priority countries in the WHO European Region 2007-2015. WHO, Genf 2007. <http://www.euro.who.int/document/E91049.pdf> World Health Organization. The Stop TB Strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millenium Development Goals. World Health Organization, Genf 2006. WHO/HTM/STB/200
- [42] World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No. 4 (2008) WHO/HTM/TB/2008.394