

Epidemiologie und Therapie der mehrfachresistenten Tuberkulose

MDR- und XDR-Tuberkulose

Doris Hillemann, Sabine Rüsch-Gerdes und Ulf Greinert, Borstel

Mycobacterium-tuberculosis-Stämme, die gegenüber einer zunehmenden Zahl von Antibiotika Resistenzen aufweisen, sind weltweit ein wachsendes Problem in der Bekämpfung der Tuberkulose (TB). In den letzten zwei Jahrzehnten war es vor allem die multiresistente (MDR) Tuberkulose, definiert als Resistenz gegenüber mindestens Isoniazid (INH) und Rifampicin (RMP). Die Behandlung von MDR-TB erfordert den Einsatz von sogenannten Zweitrang- (oder auch „Second-Line“-) Medikamenten (SLDs), die weniger effektiv, mit mehr Nebenwirkungen behaftet und auch teurer sind als Erstrang- („First-Line“-) Medikamente. Die neueste Entwicklung ist das Auftreten von extensiv-resistenter TB (XDR-TB), die als spezielle Form der MDR-TB definiert ist, mit zusätzlichen Resistzenzen gegenüber den Fluorchinolonen und mindestens einem der injizierbaren Medikamente, die in der TB-Therapie verwendet werden: Amikacin, Kanamycin oder Capreomycin. Patienten mit XDR-TB haben weniger Heilungschancen aufgrund begrenzter Therapieoptionen und sind über längere Zeiten infektiös. Hohe HIV-Koinfektionsraten und überforderte Gesundheitssysteme haben zur Entstehung von XDR-TB beigetragen. Um ein weiteres Fortschreiten der MDR- und der nahezu unbehandelbaren XDR-TB zu verhindern, sind Verbesserungen in der Überwachung der TB, Ausweitung der Laborkapazitäten zur schnelleren Detektion der resistenten Stämme und bessere Infektions- und Therapiekontrollen notwendig.

Schlüsselwörter: Multiresistente TB, extensiv-resistente TB, Tuberkulosebakterien, HIV-Koinfektion

Chemother J 2009;18:119–25.

Epidemiologie der Tuberkulose

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkrankten im Jahr 2006 weltweit 9,2 Millionen Menschen an TB, wobei rund 700 000 davon auch mit HIV infiziert waren [1]. Seit den Jahren 2003/2004 nehmen die TB-Inzidenzen nicht mehr zu, die absoluten Fallzahlen jedoch sind aufgrund des allgemeinen Bevölkerungszuwachses noch nicht rückläufig. Länder mit den absolut höchsten Fallzahlen sind Indien, China, Indonesien, Südafrika und Nigeria. Die höchsten Inzidenzen (Erkrankungen bezogen auf 100 000 Einwohner pro Jahr) findet man in Südafrika mit 363. In Deutschland sind die Erkrankungszahlen seit Jahren rückläufig und lagen im Jahr 2007 insgesamt bei 5 020, die Inzidenz damit bei 6,1 pro 100 000.

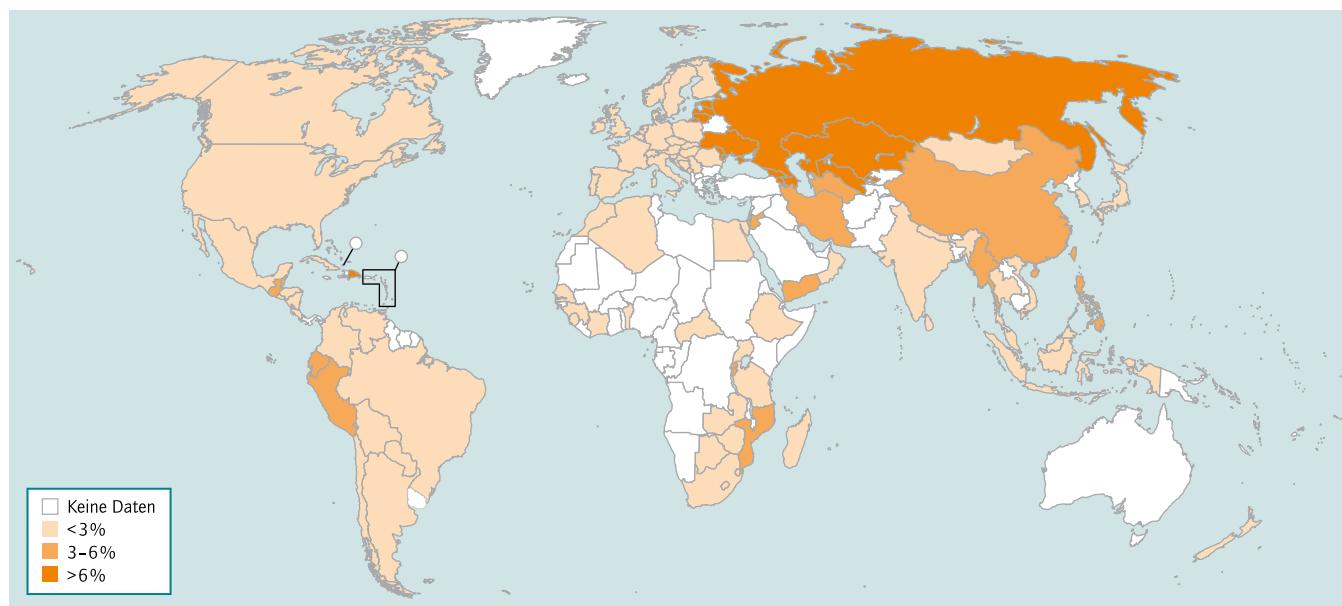
In früheren Zeiten begünstigten vor allem die Lebensumstände wie Armut, Mangelernährung, Krieg oder Vertreibung die Verbreitung der TB. Seit einigen Jahrzehnten sind weitere Faktoren hinzugekommen, wie beispielsweise die hohe Koinfektionsrate mit dem HIV-Virus und die Entwicklung von resistenten TB-Stämmen. Die WHO schätzt in ihrem 2008 veröffentlichten 4. Bericht speziell zur resistenten TB, dass im Jahr 2006 etwa 490 000 MDR-TB-Fälle unter allen TB-Fällen auftraten (Abb. 1, Tab. 1) [2]. Dies entspricht einem Anteil von 4,8%. Bei diesen MDR-TB-Patienten

wird von 130 000 Todesfällen pro Jahr ausgegangen. Von der WHO wird zwischen einer Resistenz bei einer Neuinfektion eines Patienten, der niemals oder kürzer als einen Monat mit Antituberkulotika behandelt worden ist („new cases“), und einer Resistenz bei Patienten, die zuvor eine Therapie über mindestens einen Monat erhalten haben („previously treated cases“), unterschieden. Unter den von MDR-TB besonders betroffenen Ländern befinden sich insbesondere Indien und China, denn etwa 50% aller MDR-TB werden allein in diesen beiden Ländern gefunden. China hatte 2006 die höchsten Fallzahlen weltweit mit 130 548 MDR-TB-Fällen [2]. Der hohe Anteil von MDR-TB unter neuen Fällen lässt den Schluss zu, dass auch ein erheblicher Anteil der resistenten Stämme übertragen wird. Die ersten Daten aus Indien hatten eine niedrige Rate unter neuen Fällen gezeigt, neuere Untersuchungen jedoch weisen Regionen mit 17,2% MDR-TB unter behandelten Patienten nach. Besonders dra-

Dr. Sabine Rüsch-Gerdes, Dr. Doris Hillemann, Dr. Ulf Greinert, Forschungszentrum Borstel, Nat. Referenzzentrum für Mykobakterien, 23845 Borstel, E-Mail: srueschg@fz-borstel.de

Eingang des Manuskripts: 9. März 2009

Eingang des überarbeiteten Manuskripts: 12. Juni 2009



matisch ist die Situation in Indien unter anderem deshalb, weil angesichts einer Zahl von 110 132 MDR-TB-Patienten im Jahr 2006 die Pläne für das Management von MDR-TB für 2010 erst 5 000 Patienten erfassen [2]. Einen weiteren Schwerpunkt resisterter TB bilden die Länder der ehemaligen Sowjetunion mit etwa 7 % aller MDR-TB-Fälle. In einzelnen Regionen werden hier hohe Raten von 22 % MDR-TB unter neuen Fällen gefunden. Die Raten bei Patienten mit vorheriger medikamentöser Therapie sind noch höher einzuschätzen [2].

Um eine Vorhersage für den zukünftigen Trend zu bekommen, sind in einer Surveillance Daten von 47 Ländern, die die Resistenzsituation mehrmalig überwacht haben, zusammengetragen worden. Das Bild ist uneinheitlich: In den USA und Hongkong beispielsweise ist neben der TB-Rate insbesondere die Rate der MDR-TB abnehmend. In Ländern wie Peru, der Republik Korea und einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion nimmt die Rate der MDR-TB unter

neuen Fällen zu. In Zentral- und Westeuropa sind beide Raten eher als stabil zu bezeichnen [2]. Im Jahr 2006 sind in Deutschland 79 Patienten gemeldet worden, die mit MDR-Stämmen erkrankt waren (2,2 %); 2007 waren es 66 Fälle (2,0 %) (<http://www.rki.de>).

In jüngster Zeit wurden erstmalig TB-Infektionen beschrieben, bei denen die TB-Stämme neben RMP und INH auch gegenüber allen Fluorchinolonen und zusätzlich einem der injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin resistent waren (Abb. 2) [3–6]. Durch medikamentöse Behandlungen in Unkenntnis des Resistenzmusters, mangelnde Verfügbarkeit von „second line drugs“, Non-Compliance der Patienten und Minderqualität von Antibiotika sind in der jüngsten Zeit diese hochresistenten Stämme generiert worden, die mit den noch verfügbaren Antibiotika oft kaum noch wirksam behandelt werden können. Die WHO hat diese Bakterienstämme als „extensively drug-resistant“ (XDR) klassifiziert (<http://www.who.int/tb>)

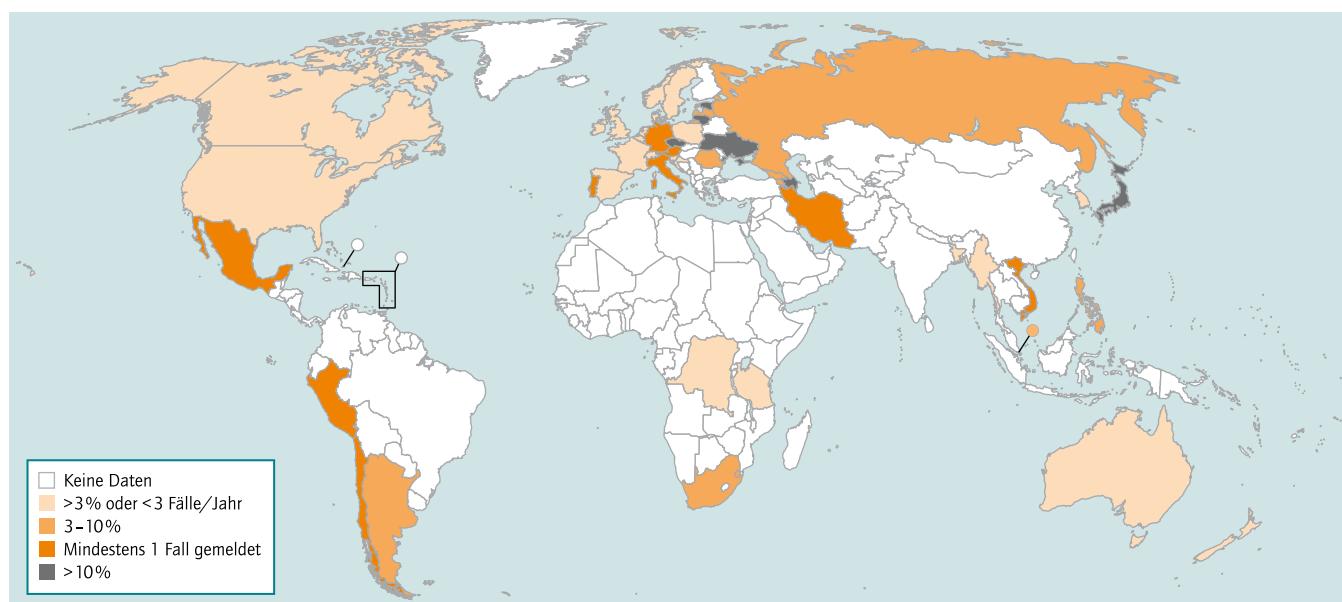


Abb. 2. XDR-Raten unter MDR-Fällen 2002–2007 weltweit (WHO/HTM/TB/2008.394, [2])

Tab. 1. Definitionen zum Thema resistente Tuberkulose

Resistenz	Definition	Behandlung
Einfachresistenz	Resistenz gegenüber nur einem (Erstlinien-) Medikament, meist Isoniazid (INH)	Behandlung unproblematisch; verlängerte Behandlungsdauer
Mehrfachresistenz	Resistenz gegenüber mindestens 2 Erstlinienmedikamenten, meist INH und Streptomycin (SM) betreffend	Behandlung meist noch unproblematisch; in Abhängigkeit von der Anzahl der nicht wirksamen Medikamente verlängerte Behandlungsdauer
MDR „multi drug resistance“	Resistenz gegenüber zumindest INH und Rifampicin (RMP)	Behandlungserfolg eingeschränkt je nach Ausmaß der Lungenbefalls; Behandlungserfolge mit kombinierter medikamentöser und gegebenenfalls operativer Therapie in über 70 % möglich
XDR „extensively drug resistance“	Resistenz gegenüber INH und RMP, allen Fluorchinolonen und mindestens einem injizierbaren Medikament (Capreomycin, Amikacin, Kanamycin)	Behandlungserfolg hochgradig eingeschränkt; bei Kombination mit HIV-Infektion oder AIDS kurzfristig letaler Verlauf!

xdr/faqs/en/index.html). Inzwischen wird das Auftreten von XDR-TB-Stämmen in mehr als 45 Ländern der Welt bestätigt [1].

Da die erst in den letzten Jahren etablierte Resistenztestung auf Zweitliniengruppenmedikamente noch nicht überall durchgeführt wird, sind repräsentative weltweite Daten zur XDR-TB immer noch nicht verfügbar. Schätzungen zufolge jedoch ist mit jährlich 40 000 neuen Patienten mit XDR-TB-Stämmen zu rechnen. Damit sind rund 10 % der MDR-Stämme auch XDR mit einer Schwankungsbreite von 0 % (7 Länder), 4,0 % (Armenien), bis zu 23,7 % (Estland) und 30 % (Japan) [3]. Trotz der hohen XDR-Rate ist die absolute Zahl der Fälle in Japan jedoch gering. Besorgnis erregender hingegen ist die absolute Zahl der XDR-Fälle in der ehemaligen Sowjetunion. Unter den neun Ländern, die Daten zur XDR-TB meldeten, war eine Spannbreite von 4 % in Armenien bis hin zu fast 24 % in Estland zu verzeichnen, im Durchschnitt etwa 10 %. Daten für die Regionen des östlichen Mittelmeerraums und Südostasien werden in naher Zukunft vorliegen. Aus der afrikanischen Region liegen seit 2002 Daten von sechs Ländern vor. In zwei Ländern Afrikas (Ruanda und Tansania) konnten keine XDR-Fälle gefunden werden [2]. Die Auswertung von Labordaten im südlichen Afrika hat hingegen gezeigt, dass XDR-Raten von 5,6 % vorliegen, da 996 der 17 616 MDR-TB-Fälle XDR waren. Internationales Aufsehen haben auch Meldungen aus Südafrika 2006 erregt, die von einer hohen Sterblichkeitsrate unter HIV-Patienten mit TB-Koinfektion in der südafrikanischen Provinz KwaZulu-Natal berichteten [5]. Nähere Untersuchungen haben als Ursache einen „Outbreak“ eines XDR-TB-Stammes identifiziert, der aus der KwaZulu-Natal-Familie (KZN) stammt. Es wird vermutet, dass es ähnliche Ausbrüche in anderen Ländern gibt, die aber aufgrund fehlender Laborinfrastruktur nicht aufgedeckt werden können.

Maßnahmen zur Kontrolle der resistenten Tuberkulose

Um dem Fortschreiten von resistenten TB zu begegnen, sind koordinierte Maßnahmen erforderlich. Die Empfehlungen der WHO („Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis“) beinhalten zum einen die allgemeine Verbesserung der TB-Behandlung, unter anderem durch effektivere Zusammenarbeit zwischen HIV- und TB-Kontrollprogrammen. Einen zweiten Schwerpunkt stel-

len Investitionen in Infrastrukturmaßnahmen für Laboratorien dar und nachfolgend die schnelle Diagnostik antibiotikaresistenter TB, die eine unverzügliche und damit die effektive Behandlung sicherstellen sollen.

Die Einführung einer schnellen Diagnostik mit der damit verbundenen separaten Behandlung von sensibler und MDR/XDR-TB kann die Infektionsketten unterbrechen. Die Diagnose einer TB und die sich daran anschließende Empfindlichkeitsprüfung können mit konventionellen kulturellen Verfahren 4 bis 10 Wochen dauern. Bis heute aber ist die routinemäßige Testung von „First-Line“-Antibiotika geschweige denn von „Second-Line“-Antibiotika noch lange nicht in allen Ländern etabliert. Als Teil des „Global Plan to Stop TB“ 2006 bis 2015 wurden zwar alle Länder verpflichtet, ihre Laborkapazitäten zu erweitern, aber bis das geschehen ist, müssen Partner in entsprechend ausgestatteten Laboratorien hier Unterstützung leisten. Eine andere Möglichkeit bietet die Einführung neuerer und schnellerer molekularbiologischer Verfahren zur Diagnostik der MDR/XDR-TB.

Sowohl für die Behandlung medikamentenresistenter als auch zur Verbesserung der Therapie sensibler TB ist die Entwicklung neuer antituberkulotisch wirksamer Substanzen evident. Selbst bei beschleunigter Zulassung neuer Medikamente, die sich bereits in der Entwicklung befinden, wird dies noch viele Jahre in Anspruch nehmen. Da sich der Handlungsbedarf jedoch offensichtlich sofort stellt, sind andere kurzfristigere Maßnahmen erforderlich. Außerdem ist es fraglich, ob und wie viele neue Medikamente dann zur Verfügung stehen.

Langfristig betrachtet wäre insbesondere die Entwicklung eines Impfstoffs Erfolg versprechend, ein Ziel, von dem man aber heute immer noch Jahre entfernt ist [6].

Fortschritte in der Diagnostik

Weltweit wird der Erreger nachweis auch heute noch häufig ausschließlich mikroskopisch nach Anfärbung säurefester Stäbchen geführt, eine Methode, die zwar kostengünstig und schnell ist, aber vergleichsweise wenig sensitiv, und keine Resistenztestung erlaubt. Kulturelle Verfahren sind deutlich sensitiver, die Diagnose einer TB und die sich daran anschließende Resistenztestung allerdings langwierig (bis zu 10 Wochen). Zunächst werden die Erstliniengruppenmedikamente

Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid (PZA), Streptomycin (SM) und Ethambutol (EMB) geprüft. Bei vorliegenden Resistenzten werden weitere Zweitstrang- oder Reserveantibiotika getestet, für deren Testung erst kürzlich Protokolle ergänzend publiziert wurden [8].

Die Einführung einer schnelleren Diagnostik zur Identifizierung resistenter TB-Stämme mit dann frühzeitiger Isolierung der Patienten mit MDR/XDR-TB ist als wichtiges Ziel bei der Bekämpfung der TB erkannt worden. Für die Resistenztestung wird die Assoziation von spezifischen Mutationen in bestimmten Genen mit der entsprechenden Antibiotikaresistenz genutzt [9, 10]. Die Analyse der Mutationen kann prinzipiell mit verschiedenen molekularbiologischen Techniken durchgeführt werden (Sequenzierung, Real-Time-PCR u. a.). Evaluerte käufliche Assays basieren auf dem Prinzip der Streifenhybridisierungsverfahren (GenoType® MTBDRplus, INNO-LiPA Rif.TB) [11]. Eine aktuelle Metaanalyse berechnete die Sensitivität dieser Tests für Detektion von RMP-Resistenz mit 98,1%, die Spezifität mit 98,7%, für INH wurde je nach untersuchter Testregion eine höhere Variabilität und niedrigere Sensitivität (84,3%) bei hoher Spezifität (99,5%) berechnet [12].

In naher Zukunft ist mit einem weiteren molekularbiologischen Verfahren zur Testung von „Second-Line“-Antibiotika zu rechnen, das die Fluorchinolone und die injizierbaren Medikamente Amikacin, Capreomycin und Kanamycin einschließt [13]. Es ist zu erwarten, dass mit Zunahme des Wissens über Resistenzgenmutationen die molekularbiologischen Methoden die konventionelle Resistenztestung teilweise ersetzen können, zumal die konventionellen Methoden bei einigen Antibiotika mit Schwierigkeiten behaftet sind.

Therapie der resistenten Tuberkulose

Bei hochgradigem Verdacht auf das Vorliegen einer MDR-TB sollte die Initialtherapie (bevor das Ergebnis der Sensitivitätstestung vorliegt) neben der Standard-Vierfach-Medikation (INH, RMP, EMB, PZA) zusätzlich drei Medikamente enthalten, gegen die der TB-Stamm mit hoher Wahrscheinlichkeit sensibel sein wird [14].

Als Verdachtsmomente für eine Infektion mit resistenten TB-Stämmen gelten

- die Herkunft des Patienten aus einer Region mit hoher TB-Inzidenz bzw. einem hohen Anteil resisterter TB-Stämme,
- eine frühere antituberkulöse Therapie über mindestens vier Wochen,
- Kontakte zu TB-Patienten mit nachgewiesener Resistenz und
- die fehlende Sputumkonversion nach dreimonatiger Therapie.

Auch ohne das Vorliegen einer Medikamentenresistenz können Patienten nach einer Therapiedauer von zwei oder drei Monaten im Sputum (z. B. bei einer ausgedehnten kavernösen Lungentuberkulose) noch säurefeste Stäbchen ausscheiden. Dennoch sollte nach dieser Zeit das Ergebnis der initialen Sensitivitätstestung überprüft werden, sofern die Erreger noch kultiviert werden können.

Bei einem erhöhten Risiko für das Vorliegen einer Resistenz sollte diese Information dem mikrobiologischen Labor mitgeteilt werden, damit über die Routineverfahren hinaus Techniken zu schnellen Bestätigung einer Resistenz eingesetzt werden können.

Wird eine Verdachtsdiagnose der Resistenz bestätigt, muss die Therapie unmittelbar auf Grundlage der Ergebnisse der Sensitivitätstestung modifiziert werden. Bei einer Moresistenz, beispielsweise gegenüber INH oder SM, kann lediglich auf dieses Medikament verzichtet werden, bei einer Mehrfachresistenz oder einer MDR-TB müssen neben dem Verzicht auf die nicht wirksamen Substanzen weitere antituberkulös wirksame Medikamente ergänzt werden. Es stehen im Wesentlichen drei weitere Medikamente, Protonamid (PTH), ein Fluorchinolon, SM oder ein anderes injizierbares Medikament, zur Verfügung. Es muss für die jeweilige individuelle Resistenzsituation eines Patienten eine möglichst wirksame Medikamentenkombination ausgewählt werden. Standardisierte Behandlungsregime bei Therapieversagen unter der Vorstellung einer Medikamentenresistenz sind trotz überwachter Medikamenteneinnahme mit einer Induktion weiterer Resistzenzen verknüpft [15].

Verschiedene Wirkstoffgruppen kommen in der Therapie der MDR- und XDR-TB zum Einsatz (Tab. 2). Es ist anzumerken, dass es kein Standardschema zur Therapie der resistenten TB gibt. Daher stellt die Tabelle 2 nur eine Übersicht zu möglichen Therapieoptionen dar, die die langjährige Erfahrung des Therapeuten in der Behandlung der resistenten TB nicht ersetzen kann. Unter Berücksichtigung der antimykobakteriellen Potenz der Wirkstoffe besteht ein hierarchisches Prinzip für die Auswahl der Kombinationspartner [16]. In erster Linie müssen – wann immer möglich – Erstrangmedikamente eingesetzt werden.

Diese Therapie sollte, wenn möglich, durch ein Fluorchinolon und ein injizierbares Medikament ergänzt werden. In der europäischen TBNET-Studie konnte für 425 MDR-Patienten (64 davon XDR) die Bedeutung einer Sensitivität gegenüber Fluorchinolonen belegt werden. Therapieversagen und Tod wurden bei Fluorchinolon-resistenter TB in 19% und 20% für MDR- und XDR-Patienten beobachtet. Im Falle einer Fluorchinolon-Sensitivität lagen die Raten für ein Therapieversagen bei 9% bzw. 12% [17].

Aus derselben Untersuchung ist auch zu entnehmen, dass Capreomycin das als am wirksamsten einzustufende injizierbare Medikament in der Therapie der MDR-TB ist [18]. Ein weiteres Medikament sollte der Gruppe der Thioamide entstammen (z. B. Protonamid). Danach steht Cycloserin (in Deutschland als Terizidon) zur Verfügung.

Das Oxazolidinon Linezolid ist auch in Deutschland nicht zur Therapie der Tuberkulose zugelassen. Anwendungsstudien mit geringen Fallzahlen weisen aber auf eine sehr gute antituberkulöse Wirkung hin [19] und im Rahmen der Sensitivitätstestungen resisterter TB-Stämme wird nahezu ausschließlich die Wirksamkeit nachgewiesen. Allerdings wurden in Deutschland schon erste Linezolid-resistente TB-Stämme isoliert [20].

Ein Problem der Linezolid-Therapie stellt neben den sehr hohen Behandlungskosten das Nebenwirkungspotenzial der Substanz dar. Neben meist reversiblen Thrombozytopenien und Anämien kommt es bei längerer Therapiedauer

Tab. 2. Medikamente zur Behandlung der MDR-TB; Dosierungen und häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Medikamente	Dosis/Tag	UAW
Erstrangmedikamente		
Pyrazinamid	20–30 mg/kg KG	Hepatotoxizität; gastrointestinale Beschwerden, Hyperurikämie, Arthralgien
Ethambutol	15–20 mg/kg KG	Dosisabhängige Optikusneuritis und periphere Neuritis
Injizierbare Medikamente		
Streptomycin	15 mg/kg KG (750–1 000 mg)	Ototoxizität (Schwindel und Hörverlust), Nephrotoxizität, hämolytische/aplastische Anämie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, lupoide Reaktionen
Kanamycin		
Amikacin		
Capreomycin		Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hautreaktionen, selten Hepatotoxizität; Verstärkung der Wirkung neuromuskulär blockierender Substanzen in der Anästhesiologie
Fluorchinolone		
Ofloxacin	600–800 mg	Gastrointestinale Intoleranz; ZNS-Symptome (z. B. Kopfschmerz, Stimmungsschwankungen, selten Krampfanfälle, Sehnenrupturen)
Ciprofloxacin	1 000–1 500 mg	
Levofloxacin	500–1 000 mg	
Moxifloxacin	400 mg	
Andere Zweitrangmedikamente		
Thioamide: Potionamid Ethionamid	10–20 mg/kg KG (1 000 mg)	Epigastrische Beschwerden, Nausea, Anorexie, metallischer Geschmack, Erbrechen und Hypersalivation; psychotische Reaktionen inkl. Depression und Halluzinationen; Hypoglykämie, Hypothyreoidismus; Hepatotoxizität, Gynäkomastie, Menstruationsbeschwerden, Impotenz, Akne, Kopfschmerz, periphere Neuropathie; die Medikamententoleranz zeigt ethnische Variationen
Terizidon	15–20 mg/kg KG	Schwindel, Sprachstörungen, Krampfanfälle
Cycloserin	(500–750 mg)	Kopfschmerz, Tremor, Insomnie, Verwirrtheit, Depression, Verhaltensänderung; Hypersensitivitätsreaktionen; Hepatopathie
Paraaminosalicylsäure	150 mg/kg KG (10–12 g)	Gastrointestinale Symptome; Hautveränderungen und generelle Hypersensitivität, Hepatopathie, Hypokaliämie; Hypothyreoidismus; bei Nierenversagen Intensivierung einer Azidose
Linezolid	600–1 200 mg	Anämie, Thrombozytämie; periphere Neuropathie

zum Auftreten irreversibler Neuropathien, die auch durch Halbierung der Standarddosis von zweimal 600 mg auf einmal 600 oder zweimal 300 mg nicht sicher vermieden werden können [21]. Dennoch zeigen Daten einer aktuellen Publikation, dass unter einer Tagesdosis von 600 mg deutlich weniger UAW auftreten, ohne dass Nachteile einer geringen antimykobakteriellen Wirksamkeit befürchtet werden müssen [22]. Allerdings zeigt diese Studie auch, dass bei einer Anzahl von 85 mit Linezolid behandelten Patienten mit MDR-TB UAW im Mittel nach 60 Therapietagen auftraten und die Linezolid-Therapie bei 77% der Behandelten daher beendet werden musste. Linezolid sollte nicht eingesetzt werden, sofern andere und insbesondere sicherere Therapieoptionen zur Behandlung der MDR-TB bestehen. Einen Anhalt für die Auswahl von Medikamentenkombinationen zeigt **Tabelle 3**. Natürlich sind bei der Auswahl der Medikamente Begleitdiagnosen wie beispielsweise Niereninsuffizienz, Hepatitiden, zerebrale Anfallsleiden, bekannte Unverträglichkeiten gegenüber einzelnen Substanzklassen wie auch Interaktionen mit anderen verabreichten Medikamenten zu beachten.

Die Behandlungserfolge sind bei Vorliegen von Mono- oder auch Mehrfachresistenzen meist nicht beeinträchtigt, aber es ist eine Verlängerung der Behandlungsdauer erforderlich. Bei der MDR-TB muss mit dem ersten Therapieregime eine maximale Effizienz und ein kurativer Behandlungsansatz angestrebt werden. Dabei ist neben einer Therapie mit mindestens 4, besser 5 oder 6 als wirksam getesteten Wirkstoffen die Möglichkeit einer zusätzlichen chirurgischen

Therapie ernsthaft zu prüfen. Eine ergänzende Lungenresektion ist insbesondere bei lokalisierten, günstigstenfalls nur ein Lungensegment oder einen Lungenlappen betreffenden Herdbefunden zu erwägen. Im Ausnahmefall kann bei kompletter oder auch nur weitgehender Destruktion einer Lunge eine Pneumonektomie lebensrettend sein [23]. Die Behandlungserfolge bei MDR-TB sind in erster Linie von den medizinischen Ressourcen abhängig, die für die Therapie der Patienten zur Verfügung stehen. Unter optimalen Bedingungen, das heißt bei Vorliegen von Ergebnissen einer erweiterten Sensitivitätstestung mit Einschluss aller oben genannter Zweitrangmedikamente, der Verfügbarkeit dieser Medikamente zur Durchführung einer Antibiogrammgerechten Therapie und der Möglichkeit, eine notwendige chirurgische Intervention durchführen zu können, sind Heilungsraten bei der MDR-TB von bis zu 85% erzielt worden [24]. Unter suboptimalen Bedingungen liegen die Behandlungserfolge deutlich niedriger [60%], gekoppelt mit hohen Rückfallraten [25].

Der langfristige Behandlungserfolg korreliert mit der kulturellen Sputumkonversion nach 2-monatiger Therapie. Es wurde gezeigt, dass bei 84% der Patienten, die innerhalb der ersten zwei Monate kulturell konvertierten, auch zwei Jahre nach Therapieende Rezidivfreiheit bestand. Im Vergleich dazu hatten 67 % der Patienten ein Therapieversagen oder ein Rezidiv, die nicht innerhalb von vier Monaten konvertierten [26].

Zu Behandlungsergebnissen bei XDR-TB liegen nur wenige Daten vor [27]. Das amerikanische Center of Disease Control

Tab. 3. Mögliche Medikamentenkombinationen zur Behandlung der resistenten Tuberkulose

Resistenzmuster	Vorgeschlagenes Therapieregime	Minimale Therapiedauer in Monaten	Anmerkungen
INH (+SM)	RMP, PZA und EMB	6–9	Die zusätzliche Gabe eines Fluorchinolons könnte bei ausgedehntem Lungenbefall die Wirksamkeit des Therapieregimes steigern
INH und PZA	RMP, EMB und Fluorchinolon	9–12	Längere Therapiedauer bei ausgedehntem Befund nötig
INH und EMB	RMP, PZA und Fluorchinolon	9–12	Längere Therapiedauer bei ausgedehntem Befund nötig
RMP (selten)	INH, EMB, Fluorchinolon und 2 Monate PZA	12–18	Gegebenenfalls Einsatz eines injizierbaren Medikaments bei ausgedehntem Befund
RMP und EMB (\pm SM)	INH, PZA, Fluorchinolon und injizierbares Medikament (Letzteres 2–3 Monate)	18	Gabe des injizierbaren Medikaments für 6 Monate bei ausgedehntem Befund
RMP und PZA (\pm SM)	INH, EMB, Fluorchinolon und injizierbares Medikament (Letzteres für 2–3 Monate)	18	Gabe des injizierbaren Medikaments für 6 Monate bei ausgedehntem Befund
INH, EMB, PZA (\pm SM)	RMP, Fluorchinolon, ein orales Zweitlinienmedikament und ein injizierbares Medikament für 2–3 Monate	18	Gabe des injizierbaren Medikaments für 6 Monate bei ausgedehntem Befund
INH und RMP	PZA, EMB, ein injizierbares Medikament für 6 Monate, ein Fluorchinolon plus 1–2 Zweitlinienmedikamente	18–24	Zweitlinienmedikamente, die in Betracht kommen: Protonamid, Terizidon, (Linezolid, PAS); zusätzliche chirurgische Therapie erwägen
INH, RMP (\pm SM), PZA oder EMB	PZA oder EMB, injizierbares Medikament für 6 Monate, Fluorchinolon plus mindestens zwei Zweitlinienmedikamente	24	Zusätzliche chirurgische Therapie erwägen
INH, RMP, PZA, EMB, Fluorchinolon plus injizierbares Medikament	Nach Sensitivitätstestung! injizierbares, nicht kreuzresistentes Medikament >6 Monate Moxifloxacin falls wirksam; 3 oder 4 Zweitlinienmedikamente	>24	Zusätzliche chirurgische Therapie erwägen; wirksames injizierbares Medikament, solange tolerabel

and Prevention (CDC) berichtet zwischen 1993 und 2002 über 64 Patienten, von denen ein Drittel starben und nur 31% die Therapie beendeten. In Litauen wurde zwischen 2000 und 2002 bei 115 Patienten eine XDR-TB-Therapie eingeleitet, von denen 61% geheilt wurden bzw. die Behandlung beendeten, 3% starben, 27% ein Therapieversagen zeigten und 13% nicht nachverfolgt werden konnten.

Daten aus Peru von 651 Patienten zeigen, dass mit einem aggressiven Behandlungsregime mit der Gabe von mindestens fünf als wirksam getesteten Medikamenten, einschließlich der Gabe eines injizierbaren Medikaments über bis zu 15 Monate, täglicher überwachter Medikamenteneinnahme und dem Einsatz operativer Verfahren (Lappenresektion) bei lokalisierter Erkrankung, Heilungsraten von über 60% bei der XDR und >66% bei der MDR erzielt werden konnten [28].

Aktuelle Daten aus 27 deutschen Krankenhäusern [29] über 184 MDR-TB-Fälle (7 davon XDR), bei denen jeweils komplettete Ergebnisse der Sensitivitätstestungen vorlagen, zeigen einen Therapieerfolg bei 59,3% der MDR- und 57,1% der XDR-TB-Patienten. Die Krankenhausverweildauer lag bei 123 ± 81 Tagen bei den MDR- und bei 202 ± 130 bei den XDR-TB-Patienten.

Die Behandlung der TB bedarf in einer Zeit der Zunahme der resistenten TB-Stämme einer besonderen Expertise sei-

tens der bakteriologischen Diagnostik und der Patientenversorgung, um lokal und global Patienten erfolgreich zu behandeln und eine Ausweitung des Resistenzproblems zu verhindern.

Interessenkonflikte

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Epidemiology and therapy of multiple drug-resistant tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis strains that are resistant to an increasing number of drugs are becoming a threat to public health worldwide. In the last two decades, multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB), defined as resistance to at least isoniazid (INH) and rifampin (RMP), emerged as a worldwide challenge to combat TB. MDR-TB treatment requires the use of second-line drugs (SLDs) that are less effective, more toxic, and more expensive than first-line drugs. The most recent development is the upcoming of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) which is defined as a special form of MDR-TB with additional resistance to fluoroquinolones and at least one of the injectable drugs used in tuberculosis treatment: amikacin, kanamycin and capreomycin. Patients with XDR-TB have poor outcomes, prolonged infectious periods and limited treatment options. High HIV-co-infection rates and overburdened public-health systems have contributed to the emergence of XDR-TB. To prevent an increase of MDR- and untreatable XDR-TB, improvements in TB surveillance, increased laboratory capacity for rapid detection of drug-resistant strains, and better infection and therapy control are needed.

Keywords: Multi-resistant, extensively resistant, tuberculosis bacteria, HIV co-infection

Literatur

1. Tuberculosis facts 2008. World health organization. Geneva. 2008. http://www.who.int/tb/publications/2008/factsheet_april08.pdf
2. Wright A, Zignol M. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world*. Report No. 4. WHO/HTM/TB/2008.394; http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf
3. Wright A, Bai G, Barrera L, Boulaabhal F, et al. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301–5.
4. Ravaglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis – Implications for global public health. *N Engl J Med* 2007;356:656–9.
5. 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.
6. Ulrichs T. Immunology of tuberculosis and current status of vaccine development. *Pneumologie* 2008;62:143–7.
7. Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:380–7.
8. Rüsch-Gerdes S, Pfyffer GE, Casal M, Chadwick M, et al. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol* 2006;44:688–92.
9. Zhang Y, Telenti A. Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Hatful GF, Jacobs WR Jr. (editors). *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington D.C.: ASM Press, 2000:235–54.
10. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Mutation of tlyA confers capreomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:571–7.
11. Hillemann D, Rüsch-Gerdes S, Richter E. Evaluation of genotype MTBDR plus assay for rifampicin and isoniazid susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2007;45:2635–40.
12. Ling DL, Zwerling AA, Pai M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2008;32:1165–74.
13. Hillemann D, Rüsch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType® MTBDRsl Assay for fluoroquinolone, amikacin/capreomycin, and ethambutol resistance testing of *Mycobacterium tuberculosis* strains and in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2009; Epub ahead of print.
14. American Thoracic Society (ATS). Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1–77.
15. Han LL, Sloutsky A, Canales R, Naroditskaya V, et al. Acquisition of drug resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during directly observed empiric retreatment with standardized regimens. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:818–21.
16. Mukherjee JS, Rich ML, Socci AR, Joseph JK, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474–81.
17. Migliori GB, Lange C, Girardi E, Centis R, et al.; SMIRA/TBNET Study Group. Fluoroquinolones: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J* 2007;30:323–6.
18. Migliori GB, Lange C, Centis R, Sotgiu G, et al.; TBNET Study Group. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2008;31:1155–9.
19. von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) – a report of ten cases. *J Infect* 2006;52:92–6.
20. Richter E, Rüsch-Gerdes S, Hillemann D. First linezolid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1534–6.
21. Park IN, Hong SB, Oh YM, Kim MN, et al. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:701–4.
22. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. for the TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in MDR-TB. *Eur Resp J* 2009. Im Druck.
23. Kim HJ, Kang CH, Kim YT, Sung SW, et al. Prognostic factors for surgical resection in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2006;28:576–80.
24. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, et al. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1103–9.
25. Palmero DJ, Ambroggi M, Brea A, De Lucas M, et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant tuberculosis patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:778–84.
26. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med* 2006;144:650–9.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs – worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301–5.
28. Mitnick CD, Shin SS, Seung MD, Rich ML, et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008;359:563–74.
29. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, et al. for the German TBNET Group 1. Multidrug- and extensively drug resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1700–06.